

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

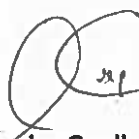
PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **PABLO JAVIER GUALPA GUALPA** con C.I. 0103854014, autor del trabajo de graduación intitulado: **"ESTUDIO PILOTO DEL USO DE LACTOBACILLUS ACIDOPHILLUS EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON ENFERMEDAD DIARRÉICA AGUDA, HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL HOMERO CASTANIER CRESPO DE LA CIUDAD DE AZOGUES DE: ABRIL A OCTUBRE DEL 2013",**.- previo a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA** en la Facultad de Medicina:

- 1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
- 2.- Autorizamos a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 22 de abril del 2015



Dr. Pablo Javier Gualpa Gualpa
C.I. 0103854014



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**ESTUDIO PILOTO DEL USO DE LACTOBACILLUS ACIDOPHILLUS EN
NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA,
HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL HOMERO CASTANIER CRESPO DE LA CIUDAD DE
AZOGUES DE: ABRIL A OCTUBRE DEL 2013.**

PABLO JAVIER GUALLPA GUALLPA. MD.

DIRECTOR: ALFREDO NARANJO ESTRELLA. Msc. MD.

DIRECTOR METODOLÓGICO: FREUD CÁCERES AUCATOMA. Ph. D. MD.

QUITO, ABRIL DEL 2015

DEDICATORIA

A mis padres quienes con abnegación supieron inyectar la sabia del esfuerzo en la búsqueda de vencer obstáculos para lograr la meta fijada, a mis hermanos: Hugo, Andrés y Jessica con quienes nos une lazos profundos de amor.

AGRADECIMIENTOS

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas.

Escuela de Medicina mi profundo reconocimiento.

La gratitud especial a dos grandes maestros: Dr. Alfredo Naranjo Estrella, director de Tesis y Dr. Freud Cáceres Aucatoma asesor metodológico de Tesis, quienes desinteresadamente supieron orientar la elaboración del presente trabajo.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	2
TABLA DE CONTENIDOS	3
LISTA DE TABLAS	5
LISTA DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
CAPITULO I	
INTRODUCCIÓN	9
CAPITULO II	
MARCO CONCEPTUAL	10
2.1 ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA	10
2.1.2 Diarrea	12
2.2 Probióticos	14
2.2.1 Historia de los Probióticos	15
2.2.2 Clasificación de los Probióticos	16
2.2.3 Mecanismo de acción de los Probióticos	18
2.2.4 Aplicaciones clínicas de los Probióticos	22

2.2.5 Diarreas Agudas y Probióticos	25
CAPITULO III	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
CAPITULO IV	
4. HIPÓTESIS	34
CAPITULO V	
5. OBJETIVOS	35
CAPITULO VI	
6. DISEÑO METODOLÓGICO	36
CAPITULO VII	
7. RESULTADOS	45
CAPITULO VIII	
8. DISCUSIÓN.....	53
CAPITULO IX	
9. CONCLUSIONES	61
10. RECOMENDACIONES.....	61
CAPITULO X	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
ANEXOS	81

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Microorganismos probióticos que se utilizan para hombres y animales (*Lactobacillus*, *Bifidobacterias*, otros).....18

TABLA 2. Varias cepas probióticas y sus aplicaciones en diferentes tipos de cáncer y los efectos secundarios asociados con el cáncer25

LISTA DE TABLAS: RESULTADOS

TABLA 1. Estratificación de muestra de pacientes lactantes con EDA según edad y género.....46

TABLA 2. Estratificación de muestra de pacientes lactantes con EDA según género y grado de hidratación46

TABLA 3. Tratamiento de base y comorbilidades de dos grupos de pacientes con EDA.....49

TABLA 4. Respuesta terapéutica al tratamiento coadyuvante con *Lactobacillus* según días de hospitalización.....50

TABLA 5. Eficacia del tratamiento por Análisis de Reducción de Riesgo Absoluto y Número necesario a Tratar (NNT).....51

TABLA 6. Comparación del efecto terapia de rehidratación oral exclusiva (TRO) y TRO más *Lactobacillus acidophilus* en la disminución del número de diarreas diarias.....51

LISTA DE ABREVIATURAS

LA	<i>Lactobacillus acidophilus</i>
MSP	Ministerio de Salud Pública
EDA	Enfermedad diarreica aguda
TRO	Terapia Rehidratación Oral
RRA	Riesgo relativo absoluto
IC	Intervalo de Confianza
OMS	Organización Mundial de la Salud
DeCs	Descriptores
OPS	Organización Panamericana de la Salud
ILSI	Instituto Internacional de Ciencias de la Vida de Europa
DC	Células dendríticas
TLR	Receptores tipo toll
HHCC	Hospital Homero Castanier Crespo
UFC	Unidades Formadoras de Colonias
RR	Riesgo Relativo
RAR	Reducción Absoluta del Riesgo
NNT	Número Necesario a Tratar
RI	Rango intercuartil
TEC	Traumatismo Cráneo Encefálico

RESUMEN

Objetivo. Determinar la efectividad de *Lactobacillus acidophilus* (LA) en el control de la diarrea en menores de 5 años en comparación con los niños que reciben únicamente la terapéutica normada por el Ministerio de Salud Pública (MSP).

Material y métodos. El presente estudio cuasi experimental involucró a 85 menores hospitalizados para tratamiento de Enfermedad diarreica aguda (EDA) a quienes se dividió en dos grupos: Grupo LA (n=42) que recibió además de la terapéutica de rehidratación oral (TRO) normada por el MSP, una dosis de LA y Grupo TRO exclusivo (n=43). Se comparó días de hospitalización y frecuencia de episodios diarreicos.

Resultados. La terapia asociada con LA resultó 2,19 veces más beneficiosa que la TRO exclusiva para reducir un día el tratamiento hospitalario de EDA ($p= 0,031$), evidenciándose que el 14,3% de pacientes del grupo LA tuvo 1 día menos de hospitalización comparado con los pacientes del grupo TRO, con un Riesgo Relativo Absoluto (RRA) del 14,29% (IC95%:3,13–25,44).

No se encontró significancia estadística en el efecto de la terapia asociada con LA para la disminución de número de episodios diarreicos diarios.

Discusión.

El resultado obtenido en este estudio es similar a varios reportes de la literatura médica en cuanto a la reducción en 1 día de la estancia hospitalaria en niños con EDA tratados con LA como coadyuvante de la TRO, con Número Necesario a Tratar (NNT) de 7 niños con EDA para prevenir un episodio diarreico, hallazgo similar a lo reportado por Cochrane.

Descriptor DeCS: Enfermedad diarreica aguda, *lactobacillus acidophilus*, sales de rehidratación oral.

ABSTRACT

Objective. Determine the effectiveness of *Lactobacillus acidophilus* in the control of diarrhea in children under 5 years compared with those receiving only therapeutic regulated by the Ministry of Public Health.

Material and methods. LA group (n = 42) and TRO Group (n = 43): a quasi-experimental design with 85 children hospitalized for treatment of EDA into two groups were included. The LA Group, in addition to oral rehydration therapy regulated by the MSP, a dose of *Lactobacillus acidophilus* received. Hospitalization days and frequency of diarrheal episodes were compared.

Results. The groups were comparable in age and degree of dehydration, as well as the therapeutic basis and comorbidity.

The 14.3% of patients in the LA group had 1 day of hospitalization. In the ORT group all patients required more than 1 day. *Lactobacillus* was 2.19 times more beneficial than OR to reduce overnight hospital treatment of EDA (P = 0.031). The RRA was 14.29% (95% CI 3.13 to 25.44). The NNT for hospital stay decreased to less than one day was 7.0 (CI 95% 3.9 to 31.9) patients.

The 9.5% of patients in LA group and 4.7% of the ORT group had less than 3 diarrhea. For 3 or more episodes per day both treatments were similar. No adverse events were recorded in either group.

Involvement. Our result is similar to reports of the medical literature. Treatment of EDA with *Lactobacillus acidophilus*, to children under 5 years, reduced by 1 day hospital stay. The need to treat 7 children (NNT) to prevent one episode of diarrhea is similar to that reported last Cochrane Systematic Review.

Keywords: acute diarrhea, *lactobacillus acidophilus*, oral rehydration salts.

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad diarreica aguda (EDA) de origen infeccioso es un problema de salud pública a nivel mundial en cuya etiopatogenia intervienen varios microorganismos, siendo frecuente que no se logre identificar debido a que los episodios son auto limitados o no se dispone de métodos diagnósticos adecuados, enfocando los esfuerzos médicos en mantener la hidratación del paciente y prevenir las consecuencias adversas, incluso mortales que un estado de deshidratación severa podría ocasionar, en especial a los pacientes pediátricos(1).

Las sales de rehidratación oral, la alimentación continua y el zinc son los tratamientos más recomendado para la EDA en niños, pero no son eficaces en disminuir de forma sustancial la duración del episodio diarreico ni tampoco el volumen de las deposiciones, por lo que en los últimos años se han incluido a los probióticos como una terapéutica coadyuvante de empleo creciente para el tratamiento de la diarrea en algunos países, evidenciándose que su administración en niños con EDA infecciosa disminuye la duración del cuadro clínico en aproximadamente un día con mínimos efectos adversos, pero no se ha encontrado estudios al respecto en la ciudad de Azogues. (1,2)

CAPITULO II

MARCO CONCEPTUAL

2.1.- Enfermedad diarreica aguda

Las enfermedades diarreicas agudas (EDA) son infecciones del aparato digestivo ocasionadas por bacterias, virus o parásitos, cuyo principal síntoma es la diarrea. La EDA constituye una de las consultas más frecuentes en los servicios ambulatorios y de urgencias de atención pediátrica (2,3).

A nivel mundial, el rotavirus es el agente más frecuente productor de diarrea aguda severa y de mortalidad asociada a diarrea en niños. Dentro de los agentes bacterianos destacan: *Escherichia coli enterotoxigénica*, *Salmonella*, *Shighella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, y *Vibrio cholera*. Los parásitos más frecuentes que producen diarrea son *Cryptosporidium* y *Giardia*. La etiología infecciosa de esta enfermedad dependerá de factores locales como la disponibilidad de agua potable y medidas sanitarias. (2,3,4,5).

La EDA es una de las causas más comunes de enfermedad en pediatría y la segunda causa de muerte infantil en el mundo. Cobra la vida de cerca de 4.000 niños cada día. La carga es mayor en los países en desarrollo donde el acceso al agua potable, saneamiento y atención médica son a menudo limitadas. En el Ecuador la deshidratación por diarrea aguda es una de las principales causas de muerte en niños menores de 5 años, señalando en el año 2009 a la Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso como la tercera causa de morbilidad infantil con una tasa de 172,6 por 10.000

habitantes y la octava causa de mortalidad infantil con una tasa de 0,4 por cada 1000 nacidos vivos, aunque esta tasa disminuyó a 0,21 por cada 1000 nacidos vivos para el año 2011, ubicándola como la décimo tercera causa de mortalidad en niños. (3,4,5,6).

Con el advenimiento de la Terapia de Rehidratación Oral (TRO) al final de los años 70, su difusión y práctica extensiva en el territorio ecuatoriano, las enfermedades diarreicas iniciaron su descenso en las estadísticas tanto como causa de consulta y hospitalización cuanto de mortalidad, hasta tal punto que después de haber permanecido por muchos años como la primera causa de morbimortalidad en niños menores de 5 años y muy especialmente en menores de 2 años en la actualidad pese a que sigue siendo una enfermedad de alta prevalencia e incidencia ya no ocupa el primer puesto dentro de la epidemiología ecuatoriana. Los informes de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) muestran que se ha avanzado en el control de la enfermedad, sin embargo todavía causa muchas muertes y es mucho lo que falta por trabajar para controlarla, aún existe una gran cantidad de niños que mueren por una enfermedad que no debería ser fatal, por lo que continúa siendo un problema de salud pública. (6,7,8,9)

La mayor parte de las diarreas infecciosas se adquieren por transmisión fecal-oral por la ingestión de agua y alimentos contaminados con desechos humanos, como consecuencia de sistemas inadecuados de evacuación o por la presencia también en agua o alimentos de residuos de heces de animales domésticos o salvajes (9,10).

Las alternativas terapéuticas dependen del agente causal, y las características de las evacuaciones permiten orientar la terapia inicial. Las diarreas de etiología bacteriana se tratan con antibiótico terapia según criterios y protocolos bien especificados, aunque la mayoría de estos episodios se auto limitan en más del 50% de los casos. La terapia anti-infecciosa cuando este indicado se debe iniciar precozmente, de esta manera, se reduce la duración y gravedad de la enfermedad, se previenen complicaciones, se disminuye la excreción del agente infeccioso y se evita la transmisión del patógeno. Los virus constituyen la etiología más frecuente de las diarreas (más de 40% de los episodios agudos) y la terapéutica estandarizada en estos casos es la terapia de rehidratación oral y medidas de soporte general. (3,5,9,10)

2.1.2 DIARREA

La diarrea se define como un cambio en el tránsito intestinal de un individuo, caracterizada por un aumento en el contenido líquido, volumen y, usualmente, de la frecuencia de las deposiciones, es decir, se entiende que sus evacuaciones contienen más agua de lo normal o variaciones en su consistencia. Según lo definido por OMS (1955): “Se define un CASO DE DIARREA como la eliminación de tres o más evacuaciones intestinales líquidas o blandas en un periodo de 24 horas” (2,3,11,12).

Dentro de los diferentes tipos de diarreas el estudio se enfocará en la enfermedad diarreica aguda que tradicionalmente ha fundamentado su

tratamiento en una administración adecuada de líquidos y electrolitos, sin embargo, otros productos han sido evaluados con la finalidad de ofrecer una alternativa que pretende disminuir las complicaciones, tal es el caso de los probióticos cuyo uso de acuerdo a varias revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles, se ubica dentro de un nivel de evidencia científica grado I y fuerza de recomendación B, es decir, recomendable. Sin embargo, cuando se analiza el beneficio desde el punto de vista clínico, es difícil definir su utilización en forma rutinaria, pues no se dispone de información totalmente concluyente (7,12,13,14).

Los probióticos han sido promulgados como importantes coadyuvantes en el tratamiento de EDA considerando que en varias ocasiones se exagera la sospecha diagnóstica de etiologías bacterianas lo que lleva a prescribir indiscriminadamente antibióticos que en ocasiones generan consecuencias adversas como las debidas a alteraciones de la microflora intestinal y colonización por flora resistente, incluyendo *Clostridium difficile* (15,16,17,18).

No se debe olvidar que cada episodio de diarrea aguda contribuye a la desnutrición del paciente por la disminución de la habilidad de absorber los nutrientes y la modificación dietética que ellos experimentan, y considerar que cuando los episodios son muy frecuentes y duraderos su impacto en el crecimiento es aún mayor, por lo que es muy importante la evaluación del estado nutricional y la disminución de episodios diarreicos del paciente, para

lo cual existe evidencia de que los probióticos resultarían de gran utilidad no solo para disminuir el número de episodios diarreicos limitando incluso los días de hospitalización del paciente (19,20,21).

2.2. Probióticos

El concepto de probióticos data desde hace más de 100 años y recientemente se ha dado una definición amplia a este término: “microorganismos vivos, no patógenos los cuales administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio saludable sobre la salud del huésped o su fisiología” (FAO/WHO, 2002) (2,16). Aunque no han recomendado su empleo de manera oficial en el tratamiento de enfermedades diarreicas en niños, los probióticos ocupan un lugar cada vez más protagónico en la práctica médica actual (21,22).

Estudios recientes han demostrado que los probióticos son microorganismos (bacterias y levaduras) no patógenos que tras ser ingeridos en cantidades suficientes son herramientas útiles para prevenir o aliviar ciertas patologías y provocan efectos benéficos sobre la salud de quienes los ingieren gracias a los efectos inhibitorios que ejercen sobre patógenos intestinales y la modulación que generan en la respuesta inmune (23,24,25).

Existe gran cantidad de compuestos en el mercado, por lo que se ha propuesto una definición más estricta para los probióticos: deben ser de origen humano, no patógenos, resistentes al procesamiento, estables en

secreciones ácidas y biliares, adherirse a la pared epitelial, tener capacidad de persistir en el aparato gastrointestinal y tener influencia en la actividad metabólica local (26,27). Comúnmente se los obtiene en preparaciones o componentes de células microbianas viables, que administrados en dosis adecuadas tienen un efecto benéfico en la salud del hospedero. Su uso como fermentadores para incrementar el sabor y el valor nutricional es común en la industria alimenticia.

En atención primaria de salud los *lactobacillus* han sido incluidos en preparaciones mixtas con otros probióticos para mejorar su eficacia, existiendo en nuestro medio varias presentaciones comerciales. (11,13, 16, 17,18, 19, 28).

2.2.1. Historia de los Probióticos

La palabra "probiótico" se deriva del vocablo griego "pro-bios" que significa "para la vida", en contraposición a los "antibióticos", que significa "contra la vida" (29).

La historia de los probióticos se inició con el consumo de alimentos fermentados por griegos y romanos. Desde entonces de manera empírica se ha empleado los probióticos con fines biológicos y para la industria alimentaria, convirtiéndose en popular la creencia que el consumo de productos lácteos fermentados mejora la salud de las personas. (20,21)

En 1908, el investigador ruso Elie Metchnikoff, quien recibió un Premio Nobel, fue el primero en proponer los efectos beneficiosos de los probióticos en la salud humana y su influencia sobre la microbiota reduciendo los niveles de toxinas en el organismo (21,22,23)

La primera definición oficial de la palabra Probiótico fue generada por Lilly y Stilwell en 1965 y mejorada por Parker en 1974 y Fuller en 1989, hasta que finalmente Schrezenmeir y de Vrese presentaron una definición más amplia al Instituto Internacional de Ciencias de la Vida (ILSI) de Europa, según el cual los probióticos son "un suplemento alimenticio microbiano viable que ejerce influencias benéficas sobre la salud del huésped" (30,31).

Desde la década de los 80, la investigación científica sobre las propiedades saludables del consumo de probióticos ha aumentado considerablemente, lo cual ha promovido significativamente su uso. La presente revisión recoge de forma resumida evidencia científica del efecto de los probióticos sobre diarreas agudas, acción que cobra cada vez mayor interés, debido a la repercusión que pueden tener en la salud de niños y adultos (29,30,31).

2.2.2.- Clasificación de los probióticos

Los probióticos tiene como característica la capacidad de ser ingeridos y resistir las condiciones físico-químicas existentes en el aparato digestivo. Las cepas más frecuentemente empleadas como probióticos pertenecen a los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterias*, bacterias Gram positivas

productoras de ácido láctico que se encuentran como microflora de la mayoría de animales y humanos, encontrándose también levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*. No todas las especies tienen las mismas propiedades y siempre debe identificarse la que se utiliza en los ensayos clínicos, de preferencia mediante métodos fenotípicos y genotípicos (20,21,32).

Los *Lactobacillus* son microorganismos anaerobios facultativos que se encuentran en una variedad de hábitats con sustratos ricos en carbohidratos: aguas residuales, leche fermentada (lácteos) y en varias mucosas humanas, especialmente la de estómago y vagina (21,22,33).

Las *Bifidobacterias* son organismos estrictamente anaerobios que comprenden una parte importante de la microflora intestinal en los seres humanos a lo largo de la vida. El número de *bifidobacterias* en el colon de los adultos es 10_{10} - 10_{11} ufc / gramo, pero este número disminuye con la edad (33,34).

La siguiente tabla cita las principales especies de microorganismos que están considerados dentro de Probióticos:

Tabla 1: Los microorganismos probióticos que se utilizan para hombres y animales

Lactobacillus	Bifidobacterium	Otros
L. acidophilus	B. bifidum	Enterococcus faecalis
L. rhamnosus	B. animalis	Enterococcus faecium
L. gasseri	B. breve	Streptococcus salivarius
L. casei	B. infantis	subsp.
L. reuteri	B. longum	thermophilus
L. delbrueckii	B. lactis	Lactococcus lactis subsp.
subsp. bulgaricus	B. adolescentis	lactis
L. crispatus		Lactococcus lactis subsp.
L. plantarum		cremoris
L. salivarius		Propionibacterium
L. johnsonii		freudenreichii
L. gallinarum		Pediococcus acidilactici
L. plantarum		Saccharomyces boulardii
L. fermentum		Leuconostoc
L. helveticus		mesenteroides
L. oris		Weissella cibaria
		Weissella confusa

ELABORADO POR: Gualpa P.

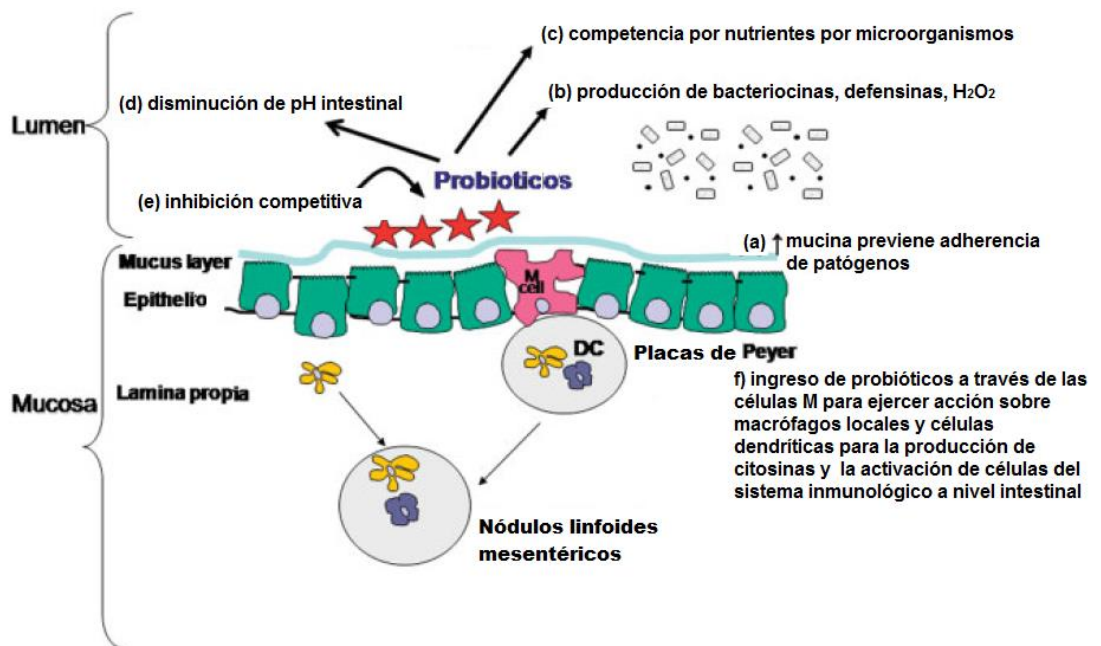
MODIFICADO DE. Marimuthu Anandharaj, Balayogan Sivasankari, and Rizwana Parveen Rani, Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Hypercholesterolemia: A Review, Chinese Journal of Biology, Volume 2014, Article ID 572754, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/572754>.

Dentro de los estudios realizados los que más aval científico tienen son del grupo correspondiente al *Lactobacillus acidophilus*, que en nuestro medio es una cepa de fácil obtención en el mercado, lo cual facilita nuestro estudio.

2.2.3.- Mecanismo de acción de los probióticos

Los efectos de probióticos de los que se generan sus beneficios potenciales que son características seguras, no invasivas, no carcinogénicas y no patogénicas que garantizan el uso seguro de los probióticos incluyen:

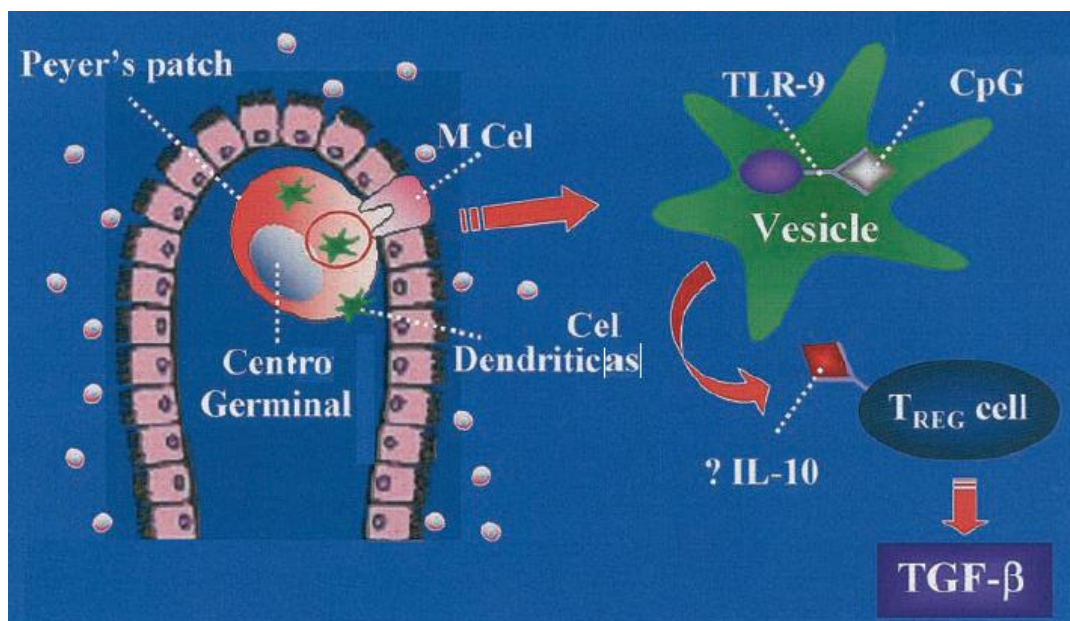
- a) formación de mucina y su adherencia a las células, lo cual disminuye la adherencia de patógenos,
- b) producción de peróxido de hidrógeno, bacteriocinas y defensinas que son antagonistas del crecimiento de patógenos,
- c) competencia por nutrientes con los microorganismos patógenos,
- d) producción de ácidos, gracias a la disminución del pH intestinal se favorece el crecimiento de microorganismos beneficiosos,
- e) inhibición competitiva: disminución de adherencia de patógenos por competencia física de espacio ocupado en mucosa gástrica,
- f) estimulan la inmunidad del huésped como respuesta a patógenos invasores activando a los macrófagos locales y células dendríticas (DC) para activar la inmunidad innata y estimular la producción de citocinas. Para este mecanismo se requiere de la participación de las células M que tienen la importante tarea de transportar los antígenos, y en este caso al probiótico a través del epitelio hacia las placas de Peyer y otros folículos linfoides para que ejerzan su acción reguladora sobre las células dendríticas y en general sobre el sistema inmunológico a nivel intestinal (34,35,36, 37,38).



MODIFICADO DE: Ng, S.C. ;MRCP, A.L.; Hart, Ph.D.; Kamm, M.A.; et al. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances., Inflamm Bowel Dis 2009, 15, 163-310, DOI 10.1002/ibd.20602

A través de las Células M los probióticos llegan a las placas de Peyer y otros centros germinales para ejercer efectos sobre el sistema inmune específico. Se requiere también de la participación de receptores tipo toll (toll-like receptors [TLR] que reconocen principalmente componentes microbianos específicos como secuencias de dinucleótidos CpG del DNA bacteriano e inducen la producción de citoquinas, en especial la señalización de TLR9 es esencial para mediar el efecto antiinflamatorio de los probióticos que activan a células dendríticas para la diferenciación de Linfocitos Th0 a Linfocitos T CD4 reguladores (Treg ó Th3), que tienen un efecto inhibitor sobre la respuesta inflamatoria de Th1, Th2 y Th17. Sin embargo, investigaciones realizadas no han llegado a un consenso sobre la acción

específica de los probióticos para efectos inmunorreguladores a nivel gastroentérico aunque la mayoría de investigaciones sugieren que la interleucina 10 (IL-10) generada por estímulo de los probióticos promueve la formación de Linfocitos TReg y tiene un efecto anti-inflamatorio que actúa principalmente inhibiendo la respuesta de Linfocitos CD4 Th1. La IL-10 tiene un protagonismo muy importante en las actividades inmunomoduladoras de los probióticos mediante la generación de células T reguladoras y células B aumentando la producción local y sistémica de inmunoglobulina A. A su vez, los Linfocitos TReg producen un factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β) que inhibe la producción de otros subtipos de células T.



MODIFICADO DE: Walker WA, Mechanisms of Action of Probiotics, Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46 Suppl 2:S87-91; discussion S144-51. doi: 10.1086/523335.

Además, probióticos como *Lactobacillus* regulan la expresión de receptores y moléculas reguladoras como CD80 (B7-1), CD86 (B7-2), CD40, y MHC-II I-

A en las células dendríticas favoreciendo su desarrollo. También actúan activando a otras células del sistema monocito-macrófago favoreciendo la producción de citoquinas como IL-2 y IFN- γ (35,36,40).

2.2.4. Aplicaciones clínicas de los probióticos

- Obesidad, hipocolesteremia y efecto cardioprotector.- Se ha encontrado que la población de *Bifidobacterias* intestinales es ligeramente inferior en individuos con obesidad y Diabetes Mellitus Tipo 2, manteniéndose una relación inversa entre la concentración de probióticos y niveles de lipopolisacáridos y la tolerancia a la glucosa, evidenciándose que a individuos a quienes se administra dosis controladas de *Lactobacillus* presentan pérdida de la masa grasa, disminuyendo el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y resistencia a la insulina. También se ha relacionado a los probióticos con la prevención de sobreexpresión de varios genes relacionados con la proteína como angiopoietina tipo IV (Angptl4) inhibidor de la lipoproteína lipasa que inhibe la absorción de ácidos grasos a partir de las lipoproteínas ricas en triglicéridos circulantes e incremento de la lipólisis (41,42,43).

Se encuentra resultados controversiales en cuanto al efecto de los probióticos en el perfil lipídico, pero existe evidencia de que su administración promueve una disminución significativa del colesterol sérico total, colesterol LDL y los triglicéridos, incrementando hasta en un 14,5% el colesterol HDL en comparación con el control en los animales y seres humanos. (44,45,46,47).

Sin embargo, existe evidencia preliminar señalando a probióticos del tipo de los *Lactobacillus* y sus subproductos metabólicos potencialmente confieren beneficios para el corazón, incluyendo la prevención de diversos síndromes isquémicos, no solo por la regulación directa de los lípidos, sino por la modulación que ejercería a nivel de Leptina y fibrinógeno (48,49).

- Atopias y alergias.- Varios estudios han encontrado que la administración de diferentes preparados de probióticos reducen gravedad y frecuencia de presentación de la sintomatología de dermatitis atópica en niños y en hijos de mujeres gestantes a quienes se ha administrado (50,51,52,53,54,55).

- Enfermedades renales.- Investigaciones han demostrado que la suplementación con probióticos impiden la acumulación de toxinas en la sangre, lo que se manifiesta con una reducción en el Nitrógeno Ureico en sangre BUN y los niveles de creatinina sérica, por lo que se ha estudiado los beneficios de estos microorganismos en pacientes hemodializados, quienes se han beneficiado de los niveles más bajos de dimetilamina y nitrodimetilamina que genera una suplementación con *Lactobacillus acidophilus* (56,57).

- Encefalopatía hepática.- Pese a que no se tiene evidencias concluyentes, al analizar la flora fecal de pacientes con cirrosis se identificó una reducción sustancial en los niveles de *bifidobacterias* frente a muestras de personas sin patología aparente, encontrándose que tras la administración de probióticos se reduce hasta en un 50% la sintomatología de la encefalopatía hepática mínima (58,59).

- Trastornos del comportamiento.- Existe evidencia no concluyente de que la administración de una formulación probiótica de *Lactobacillus helveticus* RO052 y *Bifidobacterium longum* RO175A atenúan significativamente los cuadros depresivos y la sintomatología relacionada en estrés y fatiga crónica en voluntarios humanos, reduciendo los comportamientos inducidos por la ansiedad en ratas, sin embargo no se han reportado al respecto conclusiones definitivas (60,61).

- Cáncer.- El estímulo del sistema inmunológico que ejercen los probióticos ha vinculado a varias cepas con el tratamiento y prevención del cáncer.

Se ha resumido en la siguiente tabla los principales efectos de los probióticos en diversas patologías neoplásicas (61,62,63,64).

Tabla 2: Varias cepas probióticas y sus aplicaciones en diferentes tipos de cáncer y los efectos secundarios asociados con el cáncer.

CEPA	INDICACION	RESULTADO
L. rhamnosus GG + B. lactis Bb12 (10B cada uno con inulina)	Pacientes con Cáncer del colon y poliopectomizados	Aumento de L. rhamnosus y B lactis en las heces, induce a la reducción de C perfringens, evita el aumento de la secreción de IL-2 en pacientes poliopectomizados, aumenta la producción de interferón-γ en pacientes con cáncer.
L. casei Shirota 30B diaria	Recurrencia de cáncer superficial de vejiga	Reducción significativa de los tumores individuales múltiples y recurrentes primarias
L. casei Shirota	Efecto preventivo en cáncer de vejiga	Reducción significativa en cáncer de vejiga
L. casei LC9018	cáncer cervical	Potencialización de respuesta inmunitaria contra la producción de tumores
L. plantarum CGMCC No 1258, L. acidophilus LA-11, B. longum BL-88. Dosis diaria de 2,6 * 1014CFU	Complicaciones infecciosas en la cirugía del cáncer colorrectal	Mejora de la integridad de la barrera de la mucosa intestinal y disminución de las complicaciones infecciosas
L. acidophilus y B. bifidum por cada UFC	La diarrea durante la radioterapia en el cáncer de cuello de útero	Reducción de la incidencia de la diarrea y mejor consistencia de las heces.
VSL#3	Diarrea inducida por la radioterapia	Menos diarrea, mejora en los movimientos intestinales diarios
L. rhamnosus GG 10 a 20B al día durante 24 semanas	La diarrea relacionada con la quimioterapia de cáncer colorrectal	Menor grado de diarrea, malestar abdominal, atención hospitalaria y reducción de la dosis de quimioterapia debido a la toxicidad del intestino

ELABORADO POR: Gualpa P.

MODIFICADO DE: Usha Vyas and Natarajan Ranganathan, Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond, Gastroenterology Research and Practice Volume 2012, Article ID 872716, 16 pages, doi:10.1155/2012/872716

2.2.5. Diarreas agudas y Probióticos

Varios estudios han evaluado los probióticos como terapia coadyuvante a la rehidratación oral en el tratamiento de la diarrea infecciosa en lactantes y niños con resultados heterogéneos, aunque existe evidencia significativa de que los probióticos reducen la gravedad y la duración de la gastroenteritis infecciosa en aproximadamente 24 horas, y son un valioso coadyuvante de la terapia de rehidratación oral, al parecer tienen diversa eficacia según la distinta etiología de la diarrea, variando con factores tales como la edad, la salud, el sexo, la dieta, la residencia, y el medio ambiente (65,66). La mayor evidencia en cuanto a la efectividad de probióticos se focaliza en la gastroenteritis por rotavirus, mismo que tiene una gran importancia clínica, ya que el rotavirus es la principal causa de diarrea aguda en niños en todo el mundo (67,68,69).

Existe escasa información disponible sobre el potencial papel de los agentes probióticos en los episodios diarreicos de etiología distinta a rotavirus, pero se ha encontrado un estudio realizado en una clínica privada de la ciudad de Guayaquil que demostró que el empleo de liofilizados de *Lactobacillus acidophilus* resistentes al calor tienen efecto en la reducción de la duración de la diarrea de etiología bacteriana en niños debido a su efecto anti secretor. Esta variable destaca la importancia de la calidad de almacenamiento del probiótico vivo, pues que la conservación de varias cepas disponibles en el mercado local requiere de una cadena de frío, y la falta de seguimiento de la misma se traduce en pérdidas imprevisibles de la

dosis y la actividad eficaz de los preparados administrados a pacientes con diarrea acuosa aguda, por lo que el empleo de cepas de *Lactobacillus acidophilus* resistentes al calor tiene la ventaja de proporcionar una preparación farmacéutica estable con potencial actividad reproducible (70).

Los mecanismos y la eficacia de un efecto probiótico a menudo dependen de las interacciones con la microflora específica de las células de la mucosa intestinal del huésped así como de su interacción con el sistema linfático asociado al aparato gastrointestinal, ejerciendo propiedades inmunoestimuladoras o inmunoreguladoras que han demostrado inhibir el crecimiento y la actividad metabólica, disminuir la adherencia a las células intestinales de bacterias enteropatógenas (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enterotoxigénica, o *Vibrio cholerae*), y competir con estos por sustratos fermentables o receptores, y producir ácidos orgánicos (láctico, acético, ácido butírico), radicales libres del oxígeno y otros metabolitos tóxicos que dificultan el desarrollo de microorganismos patógenos(15,71).

Sin que exista uniformidad de datos a nivel universal se ha evidenciado que el efecto de los probióticos como coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea son significativamente mayores en niños que en adultos. Estas diferencias pueden deberse a diferencias entre la colonización y la flora intestinal en niños y adultos, o la mayor prevalencia de diarrea asociada a antibióticos y EDA aguda infecciosa en niños (72).

En los diversos estudios realizados existe heterogeneidad acerca del tipo y dosis de probióticos recomendados, e incluso de sus medios de administración que difieren notablemente también en estudios de un mismo probiótico. Así por ejemplo, se ha evidenciado que la fortificación de *Lactobacillus acidophilus* en yogurt es el mejor suplemento para disminuir la frecuencia de las diarreas y lograr heces más sólidas en niños con diarrea aguda, mientras que si se suplementa este probiótico con terapia de rehidratación oral se disminuye significativamente la duración de la diarrea, reportándose una reducción promedio de 29,20 horas en la duración de la diarrea en al menos 12 estudios que incluyeron lactantes y niños con suplementación de probióticos (13, 73,74,76). Las cepas de *Lactobacillus* más citadas en los diversos estudios son *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* (sola o dentro de una terapia de rehidratación oral), valoradas en estudios destinados a determinar la disminución de la severidad y duración de las diarreas, tanto en poblaciones de países desarrollados como subdesarrollados (77).

Las dosis recomendadas de *L. acidophilus* varían dependiendo de la condición de salud del paciente que está siendo tratado, evidenciándose una relación dosis-respuesta positiva y lineal entre la dosis en unidades formadoras de colonias de *lactobacillus* y los días de duración de la diarrea. No existe una posología universalmente aceptada, aunque la evidencia sugiere una dosis mínima de 10_{10} unidades formadoras de colonias de *L. acidophilus* (UFC) cada 12 horas por 5 días que puede ascender a una

dosis máxima de 9 dosis de 10_{10} UFC por cuatro días, encontrándose evidencia que lo recomienda en diversos tipos de preparaciones, demostrándose una duración menor estadísticamente significativa del cuadro diarreico en los casos en los que se empleó dosis más altas de probióticos. (13,74,77).

En lo que al parecer existe consenso es en la ausencia de efectos adversos atribuibles al empleo de probióticos para el tratamiento de EDA, siendo la presentación de vómito el efecto más controversial pues mientras unos estudios lo han atribuido a una consecuencia adversa a esta suplementación, otros estudios han evidenciado que la frecuencia de los vómitos en el segundo día de la intervención tiene una significancia estadística menor en los niños tratados con probiótico que el grupo de placebo (13).

Sin embargo, no existen pruebas suficientes para la extrapolación de estos resultados a nivel de recomendaciones aceptadas en el mundo, ya que los ensayos de diarrea comunitaria en niños de países en vías de desarrollo no son suficientes, por lo que se requiere más investigaciones para evaluar el efecto de manera cepa-específicas tanto en niños como en adultos para permitir a futuro desarrollar guías de tratamientos basados en la evidencia, los cuales son indispensables en realidades como la nuestra, en la que las enfermedades diarreicas y gastroenteritis de presunto origen infeccioso corresponden a la cuarta causa de morbilidad general hospitalaria y la quinta

causa de morbilidad ambulatoria general del país según cifras del Ministerio de Salud del Ecuador del año 2013, con un porcentaje de 2,59% de la morbilidad hospitalaria y 3,67% de la morbilidad ambulatoria reportadas en el Ecuador en ese año, mientras que en la Provincia del Cañar, luego de la Neumonía por organismos no especificados fue la segunda causa de morbilidad hospitalaria de la población general, ubicándose en el quinto lugar de la morbilidad ambulatoria, siendo un problema importante en salud pública local que requiere mayor atención no solo en cuanto a su investigación diagnóstica, sino en cuanto a estudios de tratamientos alternativos que apoyen a la terapéutica tradicional potenciando sus resultados en cuanto a prevención de complicaciones y disminución de la estancia hospitalaria, convirtiéndose este estudio en la primera iniciativa de investigación de terapias coadyuvantes a la tradicional para el tratamiento de EDA, que escogió el Hospital Homero Castanier Crespo (HHCC) como hospital base de la provincia, pues si bien es cierto en los registros la Diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso se ubica como la décimo séptima causa de morbilidad en el 2013 representando el 1,28% de causa de consulta externa en el grupo etáreo de 1 a 4 años, en los datos de la totalidad de centros ambulatorios de la Provincia del Cañar se encuentra como la cuarta causa que representa el 8,04% de la morbilidad de los menores de 5 años de esta provincia, niños que si el caso amerite se hospitalizarían en el HHCC, por tanto la presente investigación se ha focalizado en este grupo etáreo (13, 72,75).

CAPITULO III

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diarrea se define como una disminución de la consistencia de las heces (materia fecal líquida o semilíquida) y / o un aumento en la frecuencia de las evacuaciones (más de 3 en 24 h), con o sin fiebre o vómitos. La diarrea aguda suele durar menos de 7 días y no más de 14 días. (2,3,4)

Las enfermedades diarreicas son un problema de salud global, que afecta principalmente a niños pequeños en los países en desarrollo. Más de siete millones de niños menores de 5 años de edad murieron en el 2010, y el 15% de estas muertes se atribuyeron diarreas agudas (3,4,5)

La incidencia de la diarrea aguda varía desde 0,5 hasta 1,9 episodios por niño por año en niños menores de 3 años de edad en Europa, siendo el rotavirus el agente más frecuente, y el responsable de 25 millones de consultas a pediatras y 2 millones de hospitalizaciones de niños cada año alrededor del mundo. (4,6,9)

Si bien las terapias de rehidratación oral son la base del tratamiento de la diarrea aguda, a pesar de su composición (líquidos y electrolitos) previenen o corrigen la deshidratación, no acortan la duración de la enfermedad, ni reduce la pérdida de heces; de hecho en algunos casos puede aumentar el volumen de las deposiciones, al menos durante las primeras horas en niños con diarrea aguda, por lo que en los últimos años han sido evaluados otros productos con la finalidad de ofrecer una alternativa que pretende disminuir

las complicaciones destacándose el empleo de probióticos como una terapia coadyuvante muy prometedora para una gran variedad de enfermedades digestivas y trastornos extra intestinales, encontrándose pruebas más claras de su beneficio en infecciones virales (2,13,68,69,77,78).

Varias referencias bibliográficas demuestran que la administración de probióticos en niños con enfermedad diarreica aguda infecciosa disminuye la duración del cuadro en aproximadamente un día, disminuyendo la duración de la hospitalización con mínimos efectos adversos, y su empleo se vincula con la disminución de la frecuencia de las deposiciones, y la reducción de virus y bacterias patógenas en las heces, evidenciándose la colonización de las bacterias probióticas (68,72,78).

Una revisión de Cochrane realizada en el 2010 que incluyó 56 ensayos en niños llegó a la conclusión de que los probióticos específicos son capaces de reducir la duración de la diarrea de aproximadamente 24h y lograr una reducción de la frecuencia de las deposiciones a partir del segundo día. Existe indicios que sugieren que los *Lactobacillus*: *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *Lactobacillus acidophilus* , *Saccharomyces boulardii* y una mezcla de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* tienen el mejor efecto terapéutico para esta indicación particular (13,63,76), sin embargo, algunos autores sugieren que *Lactobacillus acidophilus* combinado con terapia hídrica es el mejor suplemento para disminuir la frecuencia y duración de diarreas mucosas, logrando una baja incidencia de deshidratación (13,15, 66, 68, 76).

Los probióticos ocupan un lugar propio en la práctica médica actual, y han demostrado su utilidad y seguridad en el tratamiento de la diarrea infecciosa, siempre que se seleccione aquellos que tienen eficacia probada en base a recomendaciones puntuales como la disminución en el número de deposiciones diarreicas, días de hospitalización y prevención de deshidratación (13, 67, 68, 71).

En nuestro país, las normas del Ministerio de Salud Pública, excluyen el uso de *lactobacillus* y éstos no han sido incluidos en el cuadro básico de medicamentos (80), es así que en el Hospital Homero Castanier Crespo en la actualidad únicamente son tratados con alternativas terapéuticas convencionales como la TRO además de antibiótico terapia (de ser requerida) y los cuidados intrahospitalarios conocidos.

Fundamentándose en el hecho de que el uso de *lactobacillus* no tiene restricción para la terapéutica médica en los niños, el siguiente estudio pretende investigar su eficacia en niños menores de 5 años con diagnóstico de EDA internados en el Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues.

CAPITULO IV

4. HIPÓTESIS

El uso de *Lactobacillus acidophilus* disminuye significativamente el número de deposiciones diarreicas y acorta el período de internamiento, en niños menores de 5 años hospitalizados por enfermedad diarreica aguda en el Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues de abril a octubre del 2013.

CAPITULO V

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la efectividad del uso de *Lactobacillus acidophilus* en niños menores de 5 años con Enfermedad Diarreica Aguda (EDA) internados en el área de Pediatría del Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues de abril a octubre del 2013 en comparación con los que reciben únicamente la terapéutica normatizada por el Ministerio de Salud Pública.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar si el uso de *Lactobacillus acidophilus* disminuye el número de días de hospitalización en niños menores de 5 años con EDA en comparación con quienes reciben únicamente la terapéutica de rehidratación oral según la norma del Ministerio de Salud Pública.
- Evidenciar si el uso de *Lactobacillus acidophilus* disminuye el número de deposiciones diarreicas en niños menores de 5 años con EDA en comparación con quienes reciben únicamente la terapéutica de rehidratación oral según la norma del Ministerio de Salud Pública.
- Evaluar el grado de deshidratación en niños menores de 5 años con EDA con terapia coadyuvante con *Lactobacillus acidophilus* frente al que presentan el grupo de niños que reciben únicamente la terapéutica de rehidratación oral según la norma del Ministerio de Salud Pública.

CAPITULO VI

6. DISEÑO METODOLÓGICO

1. Área de estudio

Área de Pediatría del Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues.

2. Período de estudio

El estudio se realizó durante siete meses: desde abril hasta octubre de 2013.

3. Tipo de estudio

El presente es un estudio cuasi experimental, considerando que no se utilizó la aleatorización para la asignación.

4. Población de estudio

La población de estudio estuvo conformada por todos los niños menores de 5 años que fueron internados en el Hospital Homero Castanier con diagnóstico de Enfermedad Diarreica Aguda de cualquier etiología

5. Cálculo del tamaño de muestra

El tamaño de la muestra fue calculado con las siguientes restricciones

- Error tipo I del 5%
- Nivel de confianza del 95%
- Error tipo II del 5%

- Potencia estadística del 95%
- Desenlace esperado de la intervención con la administración de *Lactobacillus* que según la literatura especializada disminuye en 0,8 el promedio de días de hospitalización (15).

Con la ayuda del software Epidat versión 4.0 en español para Windows y aplicando el criterio de cuántos pacientes son necesarios para encontrar una diferencia de 0,8 días de promedio de hospitalización el estudio se realizó en dos grupos.

Siendo el tamaño de la muestra de 42 pacientes para el grupo intervenido y 43 pacientes en el grupo control, es decir un total de 85 pacientes.

6. Variables

Relación empírica de las variables:

Variable independiente: uso de *Lactobacillus acidophilus*.

Variables dependientes: días de hospitalización, número de diarreas, grado de deshidratación y efectos adversos.

Variables de control: edad y grado de deshidratación.

7. Matriz de operacionalización de las variables

Las variables fueron operacionalizadas en una matriz.

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	Estadístico
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Bacilos atenuados	Restablecedor de la flora bacteriana	Si No	Nominal	Porcentaje
Días de hospitalización	Tiempo en el cual el niño permanece bajo cuidado intrahospitalario	Internamiento	Estancia media	Ordinal	Mediana y rango
Número de deposiciones diarreicas al día	Deposiciones líquidas en el día	Frecuencia de deposiciones diarreicas	Menos de 3 al día De 3 a 6 al día Más de 6 al día	Nominal	Porcentaje
Deshidratación	Pérdida anormal y exagerada de líquidos corporales	Grado I Grado II	Signos y síntomas	Ordinal	Porcentaje
Edad	Fecha cronológica	Años vividos	Número de años	Ordinal	Mediana y rango
Efectos adversos	Efecto no deseado	Colateral	Si No	Nominal	Porcentaje

8. Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los niños menores de 5 años con diagnóstico de EDA y/o que desencadenaren la misma, con deshidratación GI, GII y con tolerancia de la vía oral; hospitalizados en el área de pediatría del Hospital Homero Castanier Crespo de la ciudad de Azogues, desde abril a octubre del 2013.

9. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los niños con: diarreas crónicas, inmunodeprimidos, desnutridos crónicos, niños con deshidratación grado III, vómito incoercible y a aquellos menores cuyos padres no otorgaron el consentimiento informado para su participación en el presente estudio.

SELECCIÓN Y ASIGNACIÓN DE LOS GRUPOS

Para el estudio se consideraron dos grupos: Grupo en estudio: *LA* (*Lactobacillus acidophilus*) y Grupo control: TRO.

La **selección** de los pacientes se hizo en la Consulta Externa y en la Emergencia del hospital en donde se concede la orden de internamiento por EDA.

La **asignación** se realizó una vez que los pacientes hubieron cumplido los requisitos de inclusión previa valoración de sus condiciones clínicas por parte del especialista.

10. INTERVENCIÓN

Tanto el grupo LA cuanto el grupo TRO recibieron sales de rehidratación oral, según las normas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, pero el grupo LA recibió además *Lactobacillus acidophilus* en presentación comercial liofilizada de 10.000.000 UFC diluidos en 15cc de agua pura, administrados cada 12 horas durante todo el periodo de internamiento de los menores a causa de EDA hasta el alta hospitalaria, según recomendaciones terapéuticas y del fabricante (74,82,83).

La terapéutica con sales de rehidratación oral se sujetó a los planes del MSP según el grado de deshidratación del menor:

PLAN A: en menores de 1 año administrar 60 ml, mayores de un año entre 90 a 200 ml después de cada deposición diarreica y/o vómito).

PLAN B: 50 ó 100 ml de solución de rehidratación por cada kilogramo de peso corporal, en promedio 75 ml; administrar en 4 horas, luego de ese tiempo reevaluar y continuar con plan A.

11. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

- Autorización del Gerente de Salud y Subdirector del Hospital para el desarrollo del estudio.
- Aprobación del Comité de Ética para la realización de la intervención.

- Selección del paciente en base de la valoración clínica y asignación a uno de los dos grupos según el cumplimiento de los criterios de inclusión o exclusión.
- Firma del consentimiento informado por parte de los padres de familia del paciente seleccionado (Anexo 2).
- Registro de la información de cada paciente en un formulario específicamente diseñado para tal efecto (Anexo 3).
- Administración del esquema planificado para cada paciente con seguimiento de su evolución terapéutica durante el tiempo que permanezca hospitalizado.
- Evaluación de número de deposiciones diarreicas diarias por parte del personal de enfermería y el investigador.
- Seguimiento del tratamiento de los pacientes por parte de médicos tratantes, residentes e internos del Servicio de Pediatría de la institución.
- Recopilación de la información en formularios y elaboración de bases de datos.
- Análisis de la información en Epidat versión 4.0 y SPSS versión 15,0.

12. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El instrumento de recolección de datos ha sido diseñado y llenado por el autor de la presente tesis previo a informar a los representantes de los menores sobre a cerca del presente estudio, procedimientos, carácter voluntario y propósito del mismo. Posteriormente se registró su firma en el consentimiento informado (Anexo 2). Ante una negativa a la participación el paciente, éste fue excluído en cualquier momento del estudio.

La información recolectada fue manejada bajo normas éticas y estricta confidencialidad, para su empleo únicamente con propósito de investigación. Considerando que los cuestionarios fueron codificados empleando un código único asignado por el investigador empleando la primera sílaba de los dos apellidos y primer nombre del menor en estudio, se garantizó de forma estricta el anonimato y la privacidad de los pacientes.

Durante todo el estudio se respetó las normas éticas de investigación en sujetos humanos establecidas en el Protocolo de Helsinki II de la Asociación Médica Mundial.

El tratamiento coadyuvante evaluado: *Lactobacillus acidophillus* es un compuesto registrado en varios vademécums médicos (82, 83) y de uso corriente desde hace más de veinte años sin restricciones especiales para su prescripción.

La inversión en los compuestos corrió por cuenta del investigador sin percibir reconocimiento económico alguno, por lo que se excluye la posibilidad de conflictos de interés comercial con los fabricantes del producto.

13. ANÁLISIS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Los datos fueron recolectados diariamente en el formato físico diseñado para el ingreso de datos en la cabecera del paciente, los mismos que luego se ingresaban a la base de datos elaborada en el programa Microsoft Excel versión 2010.

Una vez recopilada toda la información se ingresó en una matriz de datos de un programa de computadora, SPSS versión 15,0 en español para Windows y se procesó la información con estadística descriptiva e inferencial.

Los análisis descriptivos se cuantificaron en número de casos (n) y sus porcentajes (%) cuando se trató de variables discretas y en promedio \pm desviación estándar ($X \pm DE$) cuando se trató de variables continuas.

En una tabla de 2 x 2 se estimó las medidas de asociación mediante el cruce de las variables independiente y dependiente que generó cuatro subgrupos:

1. Pacientes que recibieron *lactobacillus* y disminuyeron la sintomatología.
2. Pacientes que recibieron *lactobacillus* y no disminuyeron la sintomatología.

3. Pacientes que no recibieron *lactobacillus* y disminuyeron la sintomatología.
4. Pacientes que no reciben *lactobacillus* y no disminuyeron la sintomatología.

A partir de esta información se calculó el riesgo relativo (RR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario a tratar (NNT) con sus respectivos intervalos de confianza (IC95%).

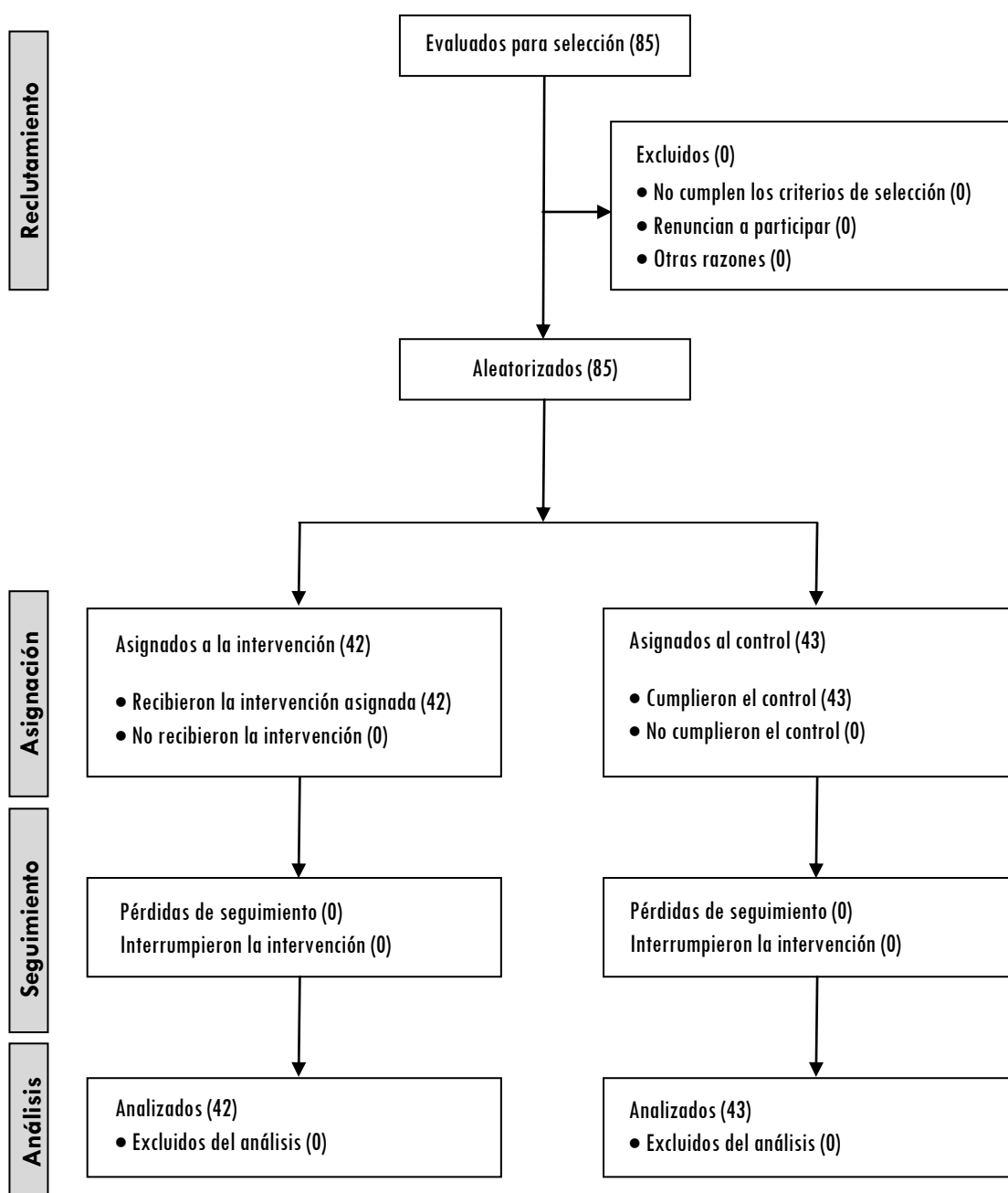
Para estimar la magnitud de las diferencias, en la prueba de hipótesis, se empleó la prueba de chi cuadrado de Pearson (χ^2) cuando se contrastó variables discretas y la U de Mann Whitney para variables continuas. Se consideraron significativos los valores con una $p < 0.05$.

Los resultados se presentan en tablas de doble entrada que permiten la comparación de características y resultados entre los grupos.

CAPITULO VII

7. RESULTADOS

La investigación se cumplió según el esquema CONSORT, recomendado para este tipo de diseños:



El presente estudio incluyó 85 lactantes con EDA hospitalizados en el Servicio de Pediatría del Hospital Homero Castanier Crespo a los cuales se dividió en dos grupos: uno con tratamiento exclusivo de TRO y otro recibió *Lactobacillus acidophillus* como terapia coadyuvante. Sin tomar en cuenta el género de los pacientes el promedio de edad del grupo con *lactobacillus* fue similar al grupo con rehidratación oral ($p = 0,131$), considerando diferencia estadística significativa solo en el grupo de género femenino ($p = 0,017$).

	Grupo LA n = 42	Grupo TRO n = 43	Valor P
Edad (meses)			
Femenino (X \pm DE)	15,7 \pm 13,9	24,1 \pm 12,9	0,017*
Masculino (X \pm DE)	21,0 \pm 14,7	22,5 \pm 15,0	0,513*
Total (X \pm DE)	19,2 \pm 14,5	22,6 \pm 14,2	0,131*

Tabla 1. Estratificación de muestra de pacientes lactantes con EDA según edad y género. *U de Mann Whythney X=Promedio. DE= Desviación Estándar. LA= *Lactobacillus Acidophillus*. TRO= Terapia Rehidratación Oral.

No se observó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron TRO exclusivo y quienes recibieron *lactobacillus* como terapia de apoyo en relación al grado de hidratación.

Género/Grado de hidratación		TRATAMIENTO		Total n(%)	p valor *
		Grupo LA n(%)	Grupo TRO n(%)		
Masculino	Sin deshidratación	5 (71,4)	2 (28,6)	7 (100)	0,345
	Deshidratación grado I	14 (46,7)	16 (53,3)	30 (100)	
	Deshidratación grado II	9 (64,3)	5 (35,7)	14 (100)	
Femenino	Sin deshidratación	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100)	0,196
	Deshidratación grado I	9 (40,9)	13 (59,1)	22 (100)	
	Deshidratación grado II	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)	

Tabla 2. Estratificación de muestra de pacientes lactantes con EDA según género y grado de hidratación. *Chi cuadrado con corrección de Yates. LA= *Lactobacillus Acidophillus*. TRO= Terapia Rehidratación Oral.

Las herramientas estadísticas identificaron que la distribución de los dos grupos estudiados no es normal, razón por la cual se empleó para esta variable cuantitativa herramientas estadísticas no paramétricas, observándose que en el Grupo probiótico se presentan tres casos aislados (▪ 2▪ 18▪ 31) que fueron considerados aberrantes y excluidos del cálculo estadístico al igual que un caso del Grupo sin probiótico (▪ 11)

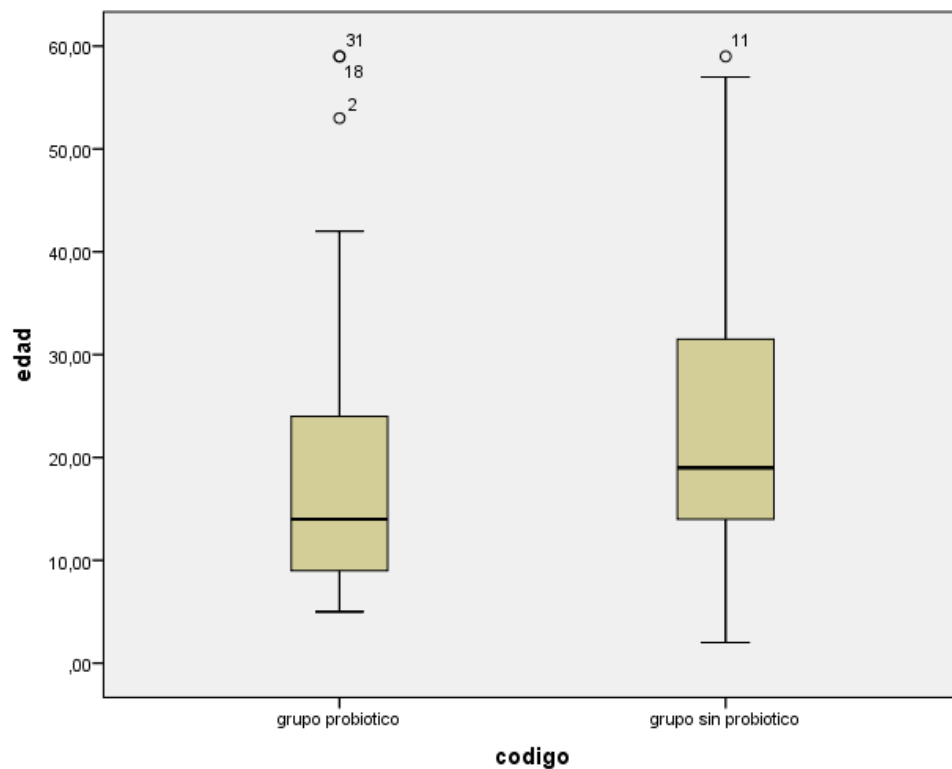


Figura 1. Valoración comparativa de las edades del grupo que recibió tratamiento probiótico frente a los del grupo que no los recibió.

RI: rango intercuartil I-III

Los datos son expresados como mediana (RI)

La proporción de niños con deshidratación grado I superó a la de niños con deshidratación grado II y sin deshidratación tanto en el grupo que recibió probióticos cuanto en el grupo que no los recibió. Pese a que en el grupo probiótico se evidenció un mayor porcentaje de niños sin deshidratación que en el grupo TRO, este hallazgo no es estadísticamente significativo.

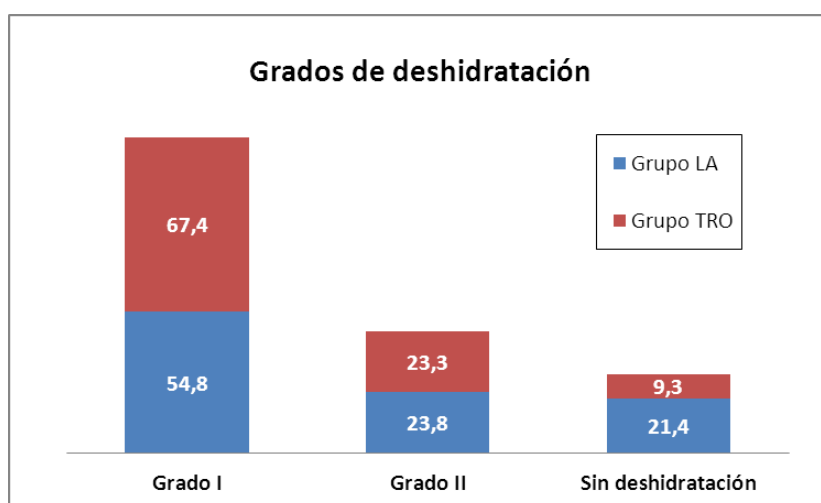


Figura 2. Distribución dos grupos de pacientes en relación de grado de deshidratación.

Las diferencias en el número de pacientes con los distintos grados de deshidratación entre el grupo TRO y LA, al igual que las diferencias entre los niños sin deshidratación encontradas entre los mismos no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

A pesar de los diferentes tratamientos intrahospitalarios y comorbilidades no existe diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que recibió *Lactobacillus* y el que no los recibió.

	Grupo LA	Grupo TRO	Valor P**
	n = 42	n = 43	
<i>Tratamiento de base</i>			
Hidratación	24 (57,1)	27 (62,8)	0,264
Hidratación + antiparasitarios	4 (9,5)	3 (7,0)	
Hidratación + antibióticos	14 (33,3)	10 (23,3)	
Antibióticos + antiparasitarios	-	3 (7,0)	
<i>Comorbilidad</i>			
Anemia	1 (2,4)	2 (4,7)	0,287
Enfermedad neurológica	2 (4,8)	1 (2,3)	
Neumonía	4 (9,5)	-	
Otras infecciones respiratorias	2 (4,8)	2 (4,7)	

Tabla 3.

Tratamiento de base y comorbilidades de dos grupos de pacientes con EDA.

****Chi cuadrado no corregido. LA= *Lactobacillus Acidophilus*. TRO= Terapia Rehidratación Oral.**

El tratamiento intrahospitalario basado en hidratación exclusiva e hidratación + antiparasitarios y antibióticos fue similar para ambos grupos ($p=0,264$). Una asociación de antibióticos + antiparasitarios la recibió únicamente el 7% del grupo control.

La anemia, otras infecciones respiratorias (sinusitis, infección respiratoria aguda, otitis media aguda), síndrome convulsivo y Traumatismo cráneo-

encefálico leve, fueron entidades poco frecuentes y distribuidas en forma similar entre ambos grupos. La neumonía se registró únicamente en el 9,5% del grupo intervenido. La diferencia no fue significativa ($P = 0,287$).

La respuesta terapéutica a la administración de *Lactobacillus* tuvo relevancia estadística durante el primer día de hospitalización ($p=0,031$), con un riesgo relativo protector de estos probióticos del 2,19, pero en los días subsecuentes el RR no fue relevante y tampoco demostró diferencia estadística significativa entre los grupos ($p>0,05$).

Días de hospitalización	Grupo LA n = 42	Grupo TRO n = 43	RR (IC95%)	Valor P**
1 día	6 (14,3)	-	2,19 (1,72 – 2,79)	0,031
2 a 3 días	21 (50,0)	30 (69,8)	0,67 (0,44 – 1,02)	0,062
4 días y más	15 (35,7)	13 (30,2)	1,13 (0,73 – 1,76)	0,590

Tabla 4. Respuesta terapéutica al tratamiento coadyuvante con lactobacilos según días de hospitalización.Chi cuadrado no corregido. LA= *Lactobacillus Acidophilus*. TRO= Terapia Rehidratación Oral. n= número de pacientes. RR= Riesgo Relativo. IC= Intervalo de Confianza.**

El 14,3% de los 42 pacientes del grupo que recibió *Lactobacillus acidophilus* tuvo únicamente un día de hospitalización. En el grupo que recibió rehidratación oral todos los pacientes requirieron de más de un día de internamiento.

Por el valor del RR la utilización de *Lactobacillus acidophilus* resultó 2,19 veces más beneficioso que la terapia de rehidratación oral para reducir a un día el tratamiento hospitalario de la EDA. La diferencia fue significativa (P = 0,031).

El número necesario a tratar (NNT), de pacientes con diarrea, para conseguir la disminución de la estadía hospitalaria al menos un día fue 7 (IC95%: 3,9 – 31,9), mientras que la reducción del riesgo absoluto (RRA) fue del 14,29) (IC 95%: 3,13-25,44).

<i>Menos de 1 día de hospitalización</i>	Resultado eficaz	Resultado no eficaz	Total
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	6	36	42
Terapia de rehidratación oral	0	43	43
Total	6	79	85

Tabla 5. Eficacia del tratamiento por Análisis de Reducción de Riesgo Absoluto y Número necesario a Tratar (NNT).

El tratamiento coadyuvante con *lactobacillus* no tuvo eficacia en la disminución del número de diarreas en los pacientes, demostrado valores significativos entre los dos grupos (p>0,05).

<i>Número de diarreas al día</i>	Grupo LA n = 42	Grupo TRO n = 43	RR (IC95%)	Valor P**
Menos de 3 al día	4 (9,5)	2 (4,7)	1,39 (0,75 – 2,55)	0,650
3 a 6 al día	13 (31,0)	14 (32,6)	0,96 (0,60 – 1,54)	0,873
Más de 6 al día	25 (59,5)	27 (62,8)	0,93 (0,60 – 1,44)	0,757

Tabla 6. Comparación del efecto terapia de rehidratación oral exclusiva (TRO) y TRO más *Lactobacillus acidophilus* en la disminución del número de diarreas diarias.

****Chi cuadrado no corregido. LA= *Lactobacillus Acidophilus*. TRO= Terapia Rehidratación Oral. n= número de pacientes. RR= Riesgo Relativo. IC= Intervalo de Confianza.**

Los riesgos relativos entre el grupo tratado con *lactobacillus* y el grupo que no recibió este coadyuvante respecto número de deposiciones diarias no fueron estadísticamente significativos ($p>0,05$).

CAPITULO VIII

8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evidenció que la administración de *Lactobacillus acidophillus* como coadyuvante al tratamiento tradicional de EDA es 2,19 veces más beneficiosa que el tratamiento exclusivo con terapia de rehidratación oral para reducir la estadía hospitalaria a un día ($p < 0.05$) únicamente si es que su administración se realiza desde el primer día. Este hallazgo se replica en otros estudios médicos que concluyen que el beneficio del uso de probióticos en niños menores de cinco años se asocia principalmente con el acortamiento del tiempo de permanencia bajo tratamiento en el hospital antes que a la disminución del número de episodios diarreicos (15,22).

Existe fuerte evidencia en cuanto a la disminución del tiempo de estancia hospitalaria reportada en varios meta-análisis. El meta-análisis de Cochrane es el que incluyó mayor número de estudios (13). Revisó dieciocho investigaciones cuyo resultado primario fue la diferencia entre el tiempo de duración de la diarrea con el empleo de probióticos, reafirmando el beneficio de esta terapia en el acortamiento de la duración de la enfermedad diarreica por aproximadamente un día, hallazgo que concuerda totalmente con el nuestro (85,86). Existen otros estudios más prometedores en cuanto al tiempo de acortamiento de la EDA ante la administración de probióticos, así, el meta-análisis realizado por Huang y colaboradores (17) tras revisión de 18 estudios encontró una reducción media de 0,8 días en la duración de la

diarrea , periodo de tiempo que llega hasta el reporte de disminución -0,6 de estancia hospitalaria días tras la inclusión de *Lactobacillus* al tratamiento convencional de EDA evidenciado en un estudio doble ciego en niños hospitalizados (-0,6 a -1,2 días, $p < 0,001$). Este último reporte es similar al evidenciado en otro meta-análisis realizado por Van Niel y colaboradores (96) tras la revisión de nueve ensayos en el que se encontró una reducción en la duración de la diarrea de 0,7 días (IC del 95%: -0,3, -1,2).

Los reportes del meta-análisis de Cochrane citado anteriormente respaldan además el hallazgo del presente estudio en cuanto a la eficacia de los *Lactobacillus* valorando el Número de pacientes con diarrea, Necesario a Tratar (NNT) para conseguir la disminución de la estadía hospitalaria a menos de un día que fue 7,0 (IC95%: 3,9 – 31,9). Consecuentemente, para conseguir que un paciente demuestre el beneficio de la disminución de la estadía hospitalaria 24 horas antes que el grupo TRO, habrá que realizar el tratamiento con probiótico a un grupo de 7 pacientes como mínimo para obtener beneficio terapéutico (13), NNT que ascendió a 8 en el estudio de Vidlock J. y Cremonini F. que incluyó 4138 pacientes con EDA (73).

El hallazgo del presente estudio y todos los reportes de las investigaciones citadas anteriormente que avalan la hipótesis propuesta en cuanto a que el uso de *Lactobacillus acidophilus* acorta el período de internamiento en niños menores de 5 años hospitalizados por enfermedad diarreica aguda, se replican en estudios similares que emplearon otros probióticos como *Saccharomyces boulardii*. Por ejemplo la investigación de Villarruel y

colaboradores se identificó que la terapia con *S. boulardii* funcionaba mejor si se la inicia dentro de las 48 horas del comienzo de la diarrea, disminuyendo en 1,6 días su duración frente al grupo placebo ($p < 0,05$), hallazgo que además fue corroborado por otros estudios como el meta-análisis de Szajewska y colaboradores que observó una disminución del número de días de diarrea en 1,1 días (IC 95% 0,83-1,3) (97,101).

En cuanto a otro hallazgo, la falta de eficacia de los probióticos en la disminución del número de diarreas en los pacientes, encontrado en este estudio con valores p no estadísticamente significativos entre los dos grupos, es un resultado similar a lo reportado en el estudio de Salari y colaboradores en sentido que el efecto de los probióticos en reducir el número de deposiciones por día no fueron significativas estadísticamente significativos (13, 74, 100). Sin embargo, esta evidencia se contrapone a lo reportado por otros estudios como el realizado en un hospital de Tabriz en Persia que identificó al *Lactobacillus acidophilus* como el mejor suplemento para disminuir el volumen hídrico de las diarreas en niños con EDA no disentérica, preconizando su uso como un suplemento accesible y económico (76).

En cuanto a la eficacia en la disminución del número de deposiciones en niños con EDA empleando otras cepas distintas de probióticos también se observa evidencias contrapuestas en la literatura. En meta-análisis de Szajewska que analizó estudios en los que se utilizaba *Lactobacillus GG* no encontró diferencia significativa en el número de defecaciones de los niños

participantes, mientras que en otro meta-análisis del mismo autor empleando *Saccharomyces boulardii* se observó una reducción de la frecuencia de deposiciones para aquéllos tratados con este probiótico en comparación con el grupo control (excepto el día uno) (18, 101). Este último hallazgo también se evidenció en el estudio realizado en Quito por Solano y Mandakovic empleando esta misma levadura evidenciando que el número de deposiciones disminuyó con el paso de los días en el grupo que recibió la terapia coadyuvante con *Saccharomyces boulardii* frente al grupo control (102).

Tampoco se pudo evidenciar ventajas en el empleo de probióticos en niños con EDA considerando sus distintos grados de deshidratación, ni se encontró diferencia estadísticamente significativa en el hallazgo de pacientes que no presentaron deshidratación en relación a la respuesta terapéutica con probióticos ($p>0,05$). No se encontró en la literatura estudios que se pronuncien acerca de los efectos de probióticos como terapia coadyuvante en EDA según el grado de deshidratación de los niños, por lo que esta sería una necesidad de investigación en próximos estudios.

Una dificultad que se debió sortear el presente estudio fue la limitación metodológica de la evidencia científica en las literaturas consultadas: no todos los estudios consideraron al agente etiológico causal de la EDA como factor diferenciador de la eficacia del tratamiento con probióticos. No siempre se encontró una definición clara de la enfermedad (del inicio ni del término del episodio diarreico agudo), inicio del tratamiento, edad de los pacientes y

el origen y seguimiento de los mismos no siempre se precisó (se evidenció estudios en niños hospitalizados, tratamientos ambulatorios, la combinación de los mismos, encontrándose incluso estudios en los que no se especificaba el origen ni seguimiento de los pacientes). En cuanto a las variables del estudio se observó una randomización inadecuada o poco clara, ausencia de ciego, muestras pequeñas y de origen heterogéneo, distintos tipos y cepas de probióticos en diferentes dosis y presentaciones.

Referente a la acción del probiótico según la etiología de la diarrea infecciosa, la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos etiqueta al *Lactobacillus acidophilus* como una bacteria probablemente eficaz para tratamiento de la diarrea producida por rotavirus en los niños, pero no se brinda mayor detalle de las diarreas infecciosas de otra etiología. Algunos meta-análisis le adjudican un efecto beneficioso moderado (Recomendación A). *Lactobacillus rhamnosus* (*Lactobacillus casei* cepa GG) sería útil en diarreas por rotavirus, pero no en todos los cuadros de diarrea aguda, pues se ha evidenciado que la capacidad de colonizar el intestino para ejercer su función es mayor en las diarreas de origen viral (78,6%) que en las bacterianas (75%) (94). Sin embargo, aún en estudios en los que se ha identificado el agente causal específico de la diarrea se ha evidenciado la eficacia de los probióticos en el acortamiento de la duración del cuadro clínico. Así, la diferencia en el tiempo de mejoría en los niños con diarrea por rotavirus, tratados con *Lactobacillus* parece ser de medio día antes de lo que mejorarían sin la administración de este coadyuvante al tratamiento, por

lo que varios estudios identifican su eficacia superior en diarreas por rotavirus frente a diarreas agudas por otra etiología (13, 81).

En cuanto a la vinculación de la acción de los probióticos con la edad del paciente, un estudio de Escuela de Salud Pública John Hopkins Bloomberg de Baltimore, determinó que en los niños la reducción del tiempo que presentaron deposiciones diarreicas fue mayor que en los adultos (57% y 26% respectivamente), evidenciándose que la duración del cuadro diarreico en personas adultas tratadas con *Lactobacillus* como terapia coadyuvante es de 1,02 +/- 0,48 días (10,11,17,22,92).

Merece tratarse con más detalle la dificultad relacionada con el escogimiento del probiótico a emplear. Si bien la elección del *Lactobacillus acidophillus* se realizó en base a lo sustentado por la literatura internacional, no se contó con un soporte bibliográfico local como el cuadro básico de medicamentos y guías del MSP. Llama la atención la desaparición de probióticos del stock de farmacia de los hospitales públicos del país, cuando hasta hace algunos años constaba como adyuvante en casos de EDA y se destacaba su utilidad en pacientes que cursan un largo periodo de internación y sometidos a antibiótico terapia prolongada.

Es importante referir que si bien en la atención primaria de salud los *Lactobacillus acidophillus* han sido incluidos en preparaciones mixtas con otros probióticos para probar su eficacia, la cepa de probiótico que se emplea y su concentración en el preparado que se administre también ha sido discutido. Varios estudios demuestran buenos resultados empleando

diferentes *Lactobacillus* dentro de un mismo preparado, pero existen estudios con resultados contrapuestos, como el realizado en niños internados en un Hospital de Cochabamba-Bolivia que evidenció mejores resultados en pacientes tratados por EDA administrando un solo preparado de probiótico frente a los pacientes tratados con mezclas de probióticos que contienen menor número de UFC de cada probiótico, atribuyéndose a que la cantidad total de bacterias presentes en cada empleo influye en los resultados, sugiriéndose que se debe establecer la cantidad apropiada de cada probiótico en cada preparación (88).

En cuanto a la dosis ideal del probiótico, una investigación basada en la evidencia y publicada en una revista especializada, recalca que son más eficaces las dosis más altas de *lactobacillus* que dosis más pequeñas. La sugerencia general es usar cantidades suficientes de unidades que ayuden a formar no menos de 10.000 millones de colonias antes de las primeras 48 horas (13,81).

La asociación lineal positiva significativa entre el logaritmo de la dosis de *Lactobacillus* y la reducción de la duración de la diarrea en días ($p < 0,01$), se evidenciaría con la administración de más de diez billones de unidades formadoras de colonias en las primeras 48 horas de inicio de la diarrea para reducir la duración de la misma en más de 12 horas (96). Esta indicación tiene el aval de varios meta-análisis, sin embargo, esta dosis no es universalmente aceptada, existiendo recomendaciones de dosis de $5/10^9$

unidades formadoras de colonias por 3 a 5 días por su eficacia para el tratamiento de EDA por rotavirus (89).

Finalmente, en una época en la que casi todos los profesionales sanitarios están concientizados sobre el presupuesto económico necesario para mantener eficientes servicios de salud estatales, resulta indispensable estimar los costos de la terapéutica que debe ofrecerse a la población. Al respecto el estudio publicado en el 2013 por el Departamento de Pediatría del Hospital de Bangkok, Thailandia, por Phavichitr y colaboradores sugiere que la utilización de probióticos podría ser una terapéutica de mayor costo a pesar del beneficio comprobado de reducir un día de hospitalización a los niños menores de 6 años con enfermedad diarreica aguda. Sin embargo, hay que tomar en consideración el ahorro en la economía familiar que generaría el costear un día menos de hospitalización y la disminución de un día la ausencia laboral de los progenitores de niño internado con EDA que recibe el alta un día antes de lo previsto (29, 96).

CAPITULO IX

9. CONCLUSIONES

- Los resultados de este estudio concuerdan con los reportados en la literatura médica especializada en cuanto a la eficacia del *Lactobacillus acidophilus* como coadyuvante de la terapéutica tradicional en el tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en los niños menores de cinco años, acortando la duración de la diarrea aguda reduciendo en un día la estadía hospitalaria.
- La reducción del número de deposiciones diarreicas ocurrida en el 9,5% de pacientes del grupo tratado con *lactobacillus* en el presente estudio no fue significativa.
- La diferencia en el número de pacientes con los distintos grados de deshidratación entre el grupo TRO y LA, al igual que las diferencias entre los niños sin deshidratación encontradas entre los mismos no fueron estadísticamente significativas.
- El número necesario a tratar fue de 7 pacientes (NNT) para prevenir un episodio diarreico en menores de cinco años, similar al que se reportó en la última Revisión Sistemática de la Colaboración Cochrane.

10. RECOMENDACIONES

- Consecuentes con los análisis de los expertos que realizan las revisiones sistemáticas, es recomendable que se realicen más estudios con diseños experimentales de empleo de probióticos frente a placebo con muestras más significativas que permitan obtener resultados concluyentes

sobre el beneficio de los probióticos en general y de *Lactobacillus acidophilus* en particular.

- Realizar estudios multicéntricos comparativos de eficacia de probióticos según el agente etiológico de las diarreas infecciosas para evaluar sus efectos en EDA de origen bacteriano y viral.
- Evaluar el efecto de los probióticos como terapia coadyuvante de EDA en niños según su grado de deshidratación.
- Considerando que no se puede extrapolar los resultados obtenidos con diferentes probióticos se debería ampliar estudios con grupos homogéneos de pacientes en cuanto a su situación clínica para evaluar los efectos de diferentes cepas y asociaciones de probióticos para estandarizar dosis de cada una de ellas.
- Realizar estudios para determinar efecto de la edad, estado nutricional del paciente y la duración del tratamiento antibiótico en la acción de los probióticos.
- Investigar el efecto de probióticos en niños con diarrea persistente (que dura más de dos semanas) y diarrea post-medicamentosa.
- Evaluar el efecto de probióticos en la prevención de enfermedad diarreica empleando estudios prospectivos frente a placebo.
- Fomentar programas de educación continua que incluyan componentes clínicos, diagnósticos y actualizaciones terapéuticas de la EDA por parte del personal Médico y profesionales en formación.
- Incluir el análisis de evidencia del empleo de probióticos en el tratamiento de EDA en grupos multidisciplinarios para evaluar su inclusión

dentro del cuadro de medicamentos básicos y protocolos de manejo oficiales.

CAPITULO X

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Applegate N, et.al, Systematic review of probiotics for the treatment of community-acquired acute diarrhea in children, C Public Health 2013, 13(Suppl 3):S16 , <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/S3/S16>.
2. WHO: The Treatment of Diarrhea. A Manual for Physicians and other Senior Health Workers; WHO/CDR/95.3. Geneva: World Health Organization, 2010.
3. WHO: The magnitude of the global problem of diarrheal disease: a ten-year update. Bulletin of the WorldHealthOrganization2002; 70 (6): 705-14.
4. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46: S81–122.
5. You D, Jones G, Wardlaw T: Levels & Trends in Child Mortality Report 2011. Estimates Developed by the UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (35th edition). New York: United Nations Children's Fund;2011:1—24.

http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2011.pdf (Ingreso web 12/10/2014).

6. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE, Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF: Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012, 379(9832):2151–2161
7. MSP, Indicadores básicos de salud 2010
8. INEC, Anuario de estadísticas vitales, nacimientos y defunciones 2011, http://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Poblacion_y_Demografia/Nacimientos_Defunciones/Publicaciones/Anuario_Nacimientos_y_Defunciones_2011.pdf (Ingreso web:10/10/2014)
9. UNICEF, Cuidado clínico de la diarrea aguda, 2004, http://www.unicef.org/spanish/publications/files/FR-Acute_Diarrhoea.pdf
10. Savarino SJ, Bourgeois AL: Diarrheal disease: current concepts and future challenges. *Epidemiology of diarrheal diseases in developed countries. Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2009; 87 (3): 7-11.
11. Szajewska H, Mrukowicz JZ. I. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2001 (33) Suppl 2:S17-25.

12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diarrhoea and vomiting: diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years. Clinical Guideline. Available at: <http://www.nice.org.uk>. Accessed March 5, 2014.
13. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD003048
14. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. BMC Infect Dis 2010; 10:253.
15. Kahn. Ch. Mariana, Fuentes D Francisca, Villarroel M Guisella. Probióticos en diarrea aguda infecciosa. Rev. chil. pediatr. [periódico na Internet]. 2009 Abr [citado 2014 Jul 23]; 80(2): 129-136. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062009000200004&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.4067/S037041062009000200004>. (Ingreso web 14/07/2014)
16. FAO, Consulta de Expertos FAO/OMS sobre Evaluación de las Propiedades Saludables y Nutricionales de los Probióticos en los Alimentos, incluida la Leche en Polvo con Bacterias Vivas del Ácido Láctico, Argentina, 2006

17. Huang JS, Bousvaros A, Lee J, Díaz A, Davidson E: Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47 (11): 2625-34.
18. Skórka A, Ruszczynski D, Szajewska H: Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871-81.
19. Young, R, Finocchiaro E, Sungsoo Cho JS. Prebiotics and Probiotics in Pediatric Diarrheal Disorders. En: *Handbook of Prebiotics and Probiotics Ingredients. Health benefits and Food Applications*. T New York: CRC Press, 2010
20. De Vrese M, Schrezenmeir J, "Probiotics, prebiotics, and synbiotics," *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, vol. 111, pp. 1–66, 2008.
21. Rivera Y. -Espinoza and Gallardo-Navarro Y., "Non-dairy probiotic products," *Food Microbiology*, vol. 27, no. 1, pp. 1–11, 2010
22. Manzano A Claudia, Estupiñán G Diana, Poveda E Elpidia. Efectos Clínicos de los Probióticos: Qué dice la evidencia. *Rev. chil. nutr.* [revista en la Internet]. 2012 Mar [citado 2014 Jul 23] ; 39(1): 98-110. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182012000100010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182012000100010>. (Ingreso web 24/07/2014)

23. Usha Vyas and Natarajan Ranganathan, Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond, Gastroenterology Research and Practice Volume 2012, Article ID 872716, 16 pages, doi:10.1155/2012/872716
24. Gamiño-Arroyo Ana Estela, Barrios-Ceballos Minerva Paola, Cárdenas de la Peña Lydia Patricia, Anaya-Velázquez Fernando y Padilla-Vaca Felipe * Flora Normal, Probióticos y Salud Humana Acta Universitaria, Universidad de Guanajuato. 2010
25. Morales González S., Navazo Bermejo L.. Diarrea por antibióticos. Rev. esp. enferm. dig. [revista en la Internet]. 2006 Jul [citado 2014 Dic 03]; 98(7): 550-550.
- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006000700008&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082006000700008>. (Ingreso web 14/12/2014)
26. De Moraes MB, Abe Jacob MC. "The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice". J Pediatric (Rio J)2006;82(5 Suppl):S189-97
27. Miranda M, Uso de probióticos en Pediatría, Enf. Inf. Microbiol 2012 32 (2): 74-80).
28. Miranda M, Probióticos y micronutrientes ¿Son útiles para el tratamiento de la diarrea aguda?, Bol Med Hosp Infant Mex, Vol. 65, mayo-junio 2008

29. Arribas M, Probióticos: una nueva estrategia en la modulación del sistema inmune, Tesis doctoral en farmacia, Universidad de Granada, 2009
30. Cáceres R, Paola y Gotteland R, Martín. Alimentos Probióticos en Chile: Qué cepas y qué propiedades saludables?. *Rev. chil. nutr.* [online]. 2010, vol.37, n.1, pp. 97-¹⁰⁹. ISSN 0717-7518. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182010000100010> (Ingreso web 20/12/2014)
31. Oliveira Fuster, G. y González-Mollero, I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* [online]. 2007, vol.22, suppl.2, pp. 26-34. ISSN 0212-1611.
32. Majamaa H, Isolauri E: Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 99: 179-85
33. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N. et al., "Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects," *The British Journal of Nutrition*, vol. 105, no. 5, pp. 755–764, 2011.
34. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, De Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N, World Gastroenterology Organization: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012, 46:468–481

35. Drakes M, Blanchard T, Czinn S. Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun.* 2004; 72:3299 –3309. [PubMed: 15155633]
36. Colitis: The Role of Dendritic Cells, *Pediatr Res.* 2009 February; 65(2): 169–175. doi:10.1203/PDR.0b013e31818d5a06
37. Kamm, M.A.; Ng, S.C, Hart, Ph.D.; et al. Mechanisms of Action of Probiotics: Recent Advances., *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15, 163-310, DOI 10.1002/ibd.20602
38. Delcenserie V, Martel D, Lamoureux M, Amiot J, Boutin Y, Roy D, Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Curr Issues Mol Biol* 2008, 10: 37–54, PMID:18525105
39. Walker WA, Mechanisms of Action of Probiotics, *Clin Infect Dis.* 2008 Feb 1;46 Suppl 2:S87-91; discussion S144-51. doi: 10.1086/523335.
40. Suzuki K, Ha SA, Tsuji M, Fagarasan S. Intestinal IgA synthesis: a primitive form of adaptive immunity that regulates microbial communities in the gut. *Semin Immunol.* 2007; 19:127–135. [PubMed: 17161619]
41. Marimuthu Anandharaj, Balayogan Sivasankari, and Rizwana Parveen Rani, Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Hypercholesterolemia: A Review, *Chinese Journal of Biology*, Volume 2014, Article ID 572754, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/572754>
42. Liong M. T., Dunshea, F. R. and Shah N. P., “Effects of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high-

and low-fat diets,” *British Journal of Nutrition*, vol. 98, no. 4, pp. 736–744, 2007

43. Larsen N, Vogensen F. K., Van Den Berg F.W. J. et al., “Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults,” *Plus one*, vol. 5, no. 2, Article ID e9085, 2010.
44. Ley R. E., “Obesity and the human microbiome,” *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 26, no. 1, pp. 5–11, 2010.
45. Nguyen T.D. Kang T, J. H., and M. Lee S., “Characterization of *Lactobacillus plantarum* PH04, a potential probiotic bacterium with cholesterol-lowering effects,” *International Journal of Food Microbiology*, vol. 113, no. 3, pp. 358–361, 2007.
46. Liong M. T., Dunshea F. R., and Shah N. P., “Effects of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets,” *British Journal of Nutrition*, vol. 98, no. 4, pp. 736–744, 2007 Hatakka K., Mutanen M., Holma R., Saxelin M., and Korpela R. “*Lactobacillus rhamnosus* LC705 together with *Propionibacterium freudenreichii* ssp *shermanii* JS administered in capsules is ineffective in lowering serum lipids,” *Journal of the American College of Nutrition*, vol. 27, no. 4, pp. 441–447, 2008.

47. Greany K. A., Bonorden M.J.L., Hamilton-Reeves J. M. et al., "Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men," *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 62, no. 2, pp. 232–237, 2008.
48. Lam V., Su J., Koprowski S. et al., "Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats," *The FASEB Journal*, vol. 26, no. 4, pp. 1727–1735, 2012.
49. Loscalzo J., "Lipid metabolism by gut microbes and atherosclerosis," *Circulation Research*, vol. 109, no. 2, pp. 127–129, 2011.
50. Niers LE, Hoekstra MO, Timmerman HM, van Uden NO, de Graaf PM, Smits HH, Kimpfen JL, Rijkers GT. Selection of probiotic bacteria for prevention of allergic diseases: immunomodulation of neonatal dendritic cells. *Clin Exp Immunol*. 2007; 149:344 –352. [PubMed: 17521319]
51. Gobel R., Larsen N., Molgaard C, Jakobsen M, and Michaelsen K. F., "Probiotics to young children with atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled trial," *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, vol. 5, no. 2, pp. 53–60, 2010.
52. Niers L., Martín R., Rijkers G. et al., "The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study)," *Allergy*, vol. 64, no. 9, pp. 1349–1358, 2009.
53. Wickens K., Black P. N., Stanley T. V. et al., "A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 122, no. 4, pp. 788–794, 2008.

54. Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S: Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 2008; 28: 1479-9.
55. Morisset M, Aubert-Jacquin C, Soulaïnes P, Moneret-Vautrin DA, Dupont C. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr* 2011; 65(2):175-83
56. Ranganathan N., Friedman E. A., Tam P, Rao V., Ranganathan, and . Dheer R, "Probiotic dietary supplementation in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease: a 6-month pilot scale trial in Canada," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 25, no. 8, pp. 1919–1930, 2009.
57. Ranganathan, P. Ranganathan, E. A. Friedman et al., "Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease," *Advances in Therapy*, vol. 27, no. 9, pp. 634–647, 2010
58. McGee R. G., Bakens A., Wiley K., Riordan S. M., and Webster A. C., "Probiotics for patients with hepatic encephalopathy," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9, no. 11, Article ID CD008716, 2011
59. Malaguarnera M., Greco F., Barone G., Gargante M. P., Malaguarnera M., and Toscano M. A., "*Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharide (FOS) treatment in minimal hepatic encephalopathy: a

- randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 52, no. 11, pp. 3259–3265, 2007.
60. Rao A. V., Bested A. C., Beaune T. M et al., “A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome,” *Gut Pathogens*, vol. 1, article 6, 2009.
61. Roberfroid M, Prebiotics: The Concept Revisited, *The Journal of Nutrition*, March 2007 vol. 137no. 3 830S-837S
62. Uccello M, et.al, Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention, *BMC Surgery* 2012, 12(Suppl 1):S35 , <http://www.biomedcentral.com/1471-2482/12/S1/S35> (Ingreso Web 10/12/2014)
63. Chen, Xinhua et al., *Saccharomyces boulardii* Inhibits EGF Receptor Signaling and Intestinal Tumor Growth in Apcmin Mice, *Gastroenterology* , Volume 137 , Issue 3 , 914 - 923
64. Chuayana E. L. Jr., Ponce C. V., Rivera C. V., and Cabrera E.C., “Antimicrobial activity of probiotics from milk products,” *The Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 32, no. 2, pp. 71–74, 2003.
65. Erdoğ an O, The Comparition of the Efficacy of Two Different Probiotics in Rotavirus Gastroenteritis in Children, *Journal of Tropical Medicine* Volume 2012, Article ID 787240, doi:10.1155/2012/787240

66. Vandenplas, Y, Probiotics in infectious diarrhoea in children: Are they indicated? , European Journal of Pediatrics, Volume 166, Issue 12, December 2007, Pages 1211-1218
67. Szajewska, H, et.al, Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhoea in children, Alimentary Pharmacology & Therapeutics Volume 25, Issue 8, pages 871–881, April 2007
68. Kolader et al.: An oral preparation of *Lactobacillus acidophilus* for the treatment of uncomplicated acute watery diarrhea in Vietnamese children: study protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Trials 2013 14:27.
69. Gutierrez P., Manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: un enfoque basado en la evidencia: An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers, An Pediatr.2010;72:220.e1-220.e20 - Vol. 72 Núm.3 DOI: 10.1016/j.anpedi.2009.11.010
70. Liévin-Le Moal V, Sarrazin L, Servin A, Strain LB Against Non rotavirus Diarrhea Clinical Trial to Evaluate the Antisecretory Activity of *Lactobacillus acidophilus* An Experimental Study and a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, *Pediatrics* published online Sep 3, 2007; DOI: 10.1542/peds.2006-2930
71. De Vrese, M., Probiotics and Prebiotics: Effects on Diarrhea, The Journal of Nutrition , March 2007 vol. 137no. 3 803S-811S

72. Sazawal S, et.al; Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials, *Lancet Infect Dis* , Vol. 6; : 374–82, 2006
73. Videlock J., Cremonini F., Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea , *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 1355–1369, 2012 , doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x
74. Szajewska H, Guarino A, et.al, Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics, *JPGN* _ Volume 58, Number 4, April 2014
75. MSP. Dirección Nacional de Epidemiología. Base de datos de enfermedades de notificación obligatoria 2013. Quito, https://public.tableausoftware.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/MORBILIDAD_RDACAA_2013_0/Presentación
76. Rafeey M, *Lactobacillus acidophilus* Yogurt and Supplement in Children with acute diarrhea: a clinical trial, *Research Journal of Medical Sciences* 2 (1): 13-18, 2008. ISSN: 1815-9346
77. Francavilla R, et.al; Randomised clinical trial: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea - a double-blind study, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, Volume 36, Issue 4 agosto 2012, DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180
78. Michail S, Clinical Efficacy of Probiotics: Review of the Evidence With Focus on Children, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*,

2006, <http://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/position-papers/probiotics.pdf>

79. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et.al; *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial PEDIATRICS Vol. 126 No. 3 September 1, 2010 , pp. e526 -e533
80. CONASA, Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos, 9na. Revisión, 2013
81. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R., *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study, Pediatrics. 2007 Jan;119(1):e124-30
82. Thomson, Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM Edición 33. 2007, <Http://www.thomsonplm.com> (Ingreso web 12/02/2014)
83. Thomson, Diccionario de especialidades farmacéuticas, PLM Edición 32. 2006, <Http://www.thomsonplm.com> (Ingreso web 12/02/2014)
84. Hempel S, Newberry S, Maher A, et.al, Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA, May 9, 2012—Vol 307, No. 18
85. Michail S, Sherman P, Probiotics in Pediatric Medicine, Edit. Human Press-Springer Science, 2009, DOI: 10.1007/978-1-60327-289-6

86. Rosenfeldt, V.; Michaelsen, K. F.; Jakobsen, et.al, Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea, The pediatric infectious disease journal, Vol. 21, No. 5, 2002, p. 411-16
87. Canani RB, Cirillo P, Terrin G, et.al, Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations, BMJ 2007 Aug 18;335(7615):340, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39272.581736.55>
88. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán C, Araya M, Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children, BMC Infectious Diseases 2010, 10:253, <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/253>
89. Shiu-Bin F, Hung-Chang L, Hsu-Wei F, Dose-dependent effect of *Lactobacillus rhamnosus* on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children, Journal of Tropical Pediatrics (Impact Factor: 1.01). 03/2009; 55(5):297-301. DOI: 10.1093/tropej/fmp001
90. Khanna V, Alam S, Malik A, Efficacy of tyndalized *Lactobacillus acidophilus* in acute diarrhea. Indian J Pediatr. 2005, 72(11):935-8
91. Pieścik-Lech M, Urbańska M, Szajewska H, *Lactobacillus GG (LGG)* and smectite versus LGG alone for acute gastroenteritis: a double-blind, randomized controlled trial, Eur J Pediatr. 2013 Feb;172(2):247-53. doi: 10.1007/s00431-012-1878-2.

92. Rerksupphol S1, Rerksupphol L, *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* stored at ambient temperature are effective in the treatment of acute diarrhoea. Ann Trop Paediatr. 2010;30(4):299-304. doi: 10.1179/146532810X12858955921159.
93. Simadibrata M, et.al, Revealing the effect of probiotic combination: *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* (Lacidofil®) on acute diarrhea in adult patients, Journal of Clinical Medicine and Research Vol. 5 (2), pp. 23-28, February 2013, DOI: 10.5897/JCMR12.014
94. Samaržija D, Tudor M, et.al, Probiotic bacteria in prevention and treatment of diarrhea, Mljekarstvo 59 (1), 28-32 (2009), UDK: 637.146
95. Zhang L, et.al, Evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* GG using an *Escherichia coli* K88 model of piglet diarrhoea: Effects on diarrhoea incidence, faecal microflora and immune responses, Veterinary Microbiology Volume 141, Issues 1–2, 24 February 2010, Pages 142–148
96. Van Niel, C., et.al; *Lactobacillus* Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis, PEDIATRICS Vol. 109 No. 4 April 2002
97. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, et al. *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatr. 2007;96(4):538–541.
98. Maladkar M, P Moralwar, P Mody, V Yewale, U Kinjawadekar, M Mohite. *Evaluation Of The Efficacy And Safety Of Probiotic Formulation*

With Zinc Enriched Yeast In Children With Acute Diarrhea. The Internet Journal of Nutrition and Wellness. 2009 Volume 9 Number 2.

99. Vandenplas Y, Huys G, Daube G, Probiotics: an update, J Pediatr (Rio J). 2015 Jan-Feb;91(1):6-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.005. Epub 2014 Oct 23.
100. Salari P, Nikfar S, Abdollahi M, A Meta-Analysis and Systematic Review on the Effect of Probiotics in Acute Diarrhea ,Inflammation & Allergy - Drug Targets, 2012, Vol. 11, No. 1
101. Szajewska H, Skórka A, Dylag M. Metaanalysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhea in children. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 257-64.
102. Solano López, Joanna. Mandakovic Falconi, Stefan (2006). Uso de *Saccharomyces Boulardi* en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa en niños hospitalizados en el Hospital Metropolitano de Quito. Facultad de Medicina. PUCE. Quito

ANEXOS

Anexo 1

Matriz de operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	Estadístico
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Bacilos atenuados	Restablecedor de la flora bacteriana	Si No	Nominal	Porcentaje
Días de hospitalización	Tiempo en el cual el niño permanece bajo cuidado intrahospitalario	Internamiento	Estancia media	Ordinal	Mediana y rango
Número de deposiciones diarreicas al día	Deposiciones líquidas en el día	Frecuencia de deposiciones diarreicas	Menos de 3 al día De 3 a 6 al día Más de 6 al día	Nominal	Porcentaje
Deshidratación	Pérdida anormal y exagerada de líquidos corporales	Grado I Grado II	Signos y síntomas	Ordinal	Porcentaje
Edad	Fecha cronológica	Años vividos	Número de años	Ordinal	Mediana y rango
Efectos adversos	Efecto no deseado	Colateral	Si No	Nominal	Porcentaje

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD

Yo, _____, responsable directo de

de ____ años de edad, manifiesto que otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se incluya como sujeto de estudio en el proyecto de investigación médica ESTUDIO PILOTO DEL USO DE *Lactobacillus acidophilus* EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA, HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL HOMERO CASTANIER CRESPO DE LA CIUDAD DE AZOGUES DE: ABRIL A OCTUBRE DEL 2013, luego de haber conocido y comprendido en su totalidad, la información sobre dicho proyecto y sobre los riesgos y beneficios directos e indirectos de su colaboración en el estudio, y en el entendido de que:

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para ambos en caso de no aceptar la invitación.
- Puedo retirarlo del proyecto si lo considero conveniente a sus intereses aun cuando el investigador responsable no lo solicite, informando mis razones para tal decisión en la carta de revocación respectiva.
- No haremos ningún gasto, ni recibiremos remuneración alguna por la colaboración en el estudio.
- Se guardará estricta confidencialidad sobre los datos obtenidos producto de la colaboración.
- En caso de que se presentaran efectos adversos para la salud de mi representado, recibirá la atención médica requerida y una indemnización a la que legalmente tiene derecho siempre que éstos sean producto de su colaboración en el estudio.
- Puedo solicitar, en el transcurso del estudio, información actualizada sobre el mismo al investigador responsable, o bien llamar a la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Lugar y fecha _____

Nombre y firma del responsable _____

Parentesco o relación con el participante _____

Nombre y firma del médico que proporcionó la información para fines de consentimiento _____

Testigo 1 _____ Testigo 2 _____

Nombre _____ Nombre _____

Fecha _____ Fecha _____

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARA MENORES DE EDAD E INCAPACES

Yo, _____ responsable directo del (la) niño(a) _____ de ____ años de edad, he decidido excluirlo(a) del Proyecto de Investigación médica ESTUDIO PILOTO DEL USO DE *Lactobacillus acidophilus* EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA, HOSPITALIZADOS EN EL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL HOMERO CASTANIER CRESPO DE LA CIUDAD DE AZOGUES DE: ABRIL A OCTUBRE DEL 2013, por las siguientes razones: (opcional, puede dejarse en blanco si así lo desea) _____

